

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медико-хирургический Центр им. Н.И.Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

Миминошвили Леван Гочевич

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ ИБС ТРАДИЦИОННЫМ АКШ И В СОЧЕТАНИИ С
МЕТОДИКАМИ СТИМУЛЯЦИИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ
ВАСКУЛЯРИЗАЦИИ МИОКАРДА**

3.1.15 – сердечно-сосудистая хирургия;

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Борщев Глеб Геннадьевич

Москва, 2024 год

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	7
ГЛАВА I. КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДИКАМИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ВАКУЛЯРИЗАЦИЕЙ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	13
1.1. Ишемическая болезнь сердца: актуальность.....	13
1.2. История развития методов непрямой реваскуляризации.....	18
1.3. Тканевая инженерия микроциркуляторного русла.....	24
1.4. Эволюция методики экстракардиальной васкуляризации миокарда	33
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
2.1. Общая характеристика исследования	37
2.2. Характеристика материалов клинического исследования.....	37
2.3. Характеристика методов исследования	45
2.3.1. Электрокардиография	45
2.3.2. Эхокардиография.....	46
2.3.3. Синхро-ОФЭКТ с ^{99m} Tc-технетрилом.....	47
2.3.4. Коронарография, коронарошунтография.....	50
2.4. Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон II	50
2.5. Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон III.....	53
2.6. Изучение качества жизни	57
2.7. Статистическая обработка результатов исследований	58
ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИБС	60
3.1. Сравнительный анализ методик стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда	60
3.2. Динамика электрокардиограммы на этапах операции	62
3.3. Анализ осложнений в послеоперационном периоде	64
3.4. Исследование функциональных резервов миокарда	68

3.4.1.	Результаты динамики функционального класса стенокардии.....	68
3.4.2.	Результаты теста 6-минутной ходьбы	69
3.4.3.	Результаты эхокардиографии	71
ГЛАВА IV. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИБС.....		
74		
4.1.	Оценка динамики нарушения перфузии миокарда после хирургических методов лечения пациентов с ИБС.....	74
4.2.	Оценка динамики нарушения сократительной способности миокарда после различных методов лечения пациентов с ИБС	77
4.3.	Динамика показателя перфузионно-функционального несоответствия после различных методов реваскуляризации миокарда	80
ГЛАВА V. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ИЗОЛИРОВАННОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ.....		
83		
5.1.	Результаты коронарошунтографии после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).....	83
5.2.	Динамика перфузии миокарда у пациентов с нефункционирующими шунтами после изолированного КШ	88
5.3.	Динамика перфузии миокарда у пациентов с нефункционирующими шунтами после КШ дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III)	
	96	
5.4.	Оценка выживаемости в отдаленный промежуток времени	116
5.5.	Оценка качества жизни в отдаленный промежуток времени	119
ЗАКЛЮЧЕНИЕ		122
ВЫВОДЫ		129
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		131
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		132

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АКШ – аортокоронарное шунтирование

БСК – болезни системы кровообращения

БЦА – брахиоцефальные артерии

ВГА – внутренняя грудная артерия

ВТК – ветвь тупого края левой коронарной артерии

ДИ – доверительный интервал

ДВ – диагональная ветвь левой коронарной артерии

ЗБВ – задняя боковая ветвь правой коронарной артерии

ЗМЖВ – задняя межжелудочковая ветвь правой коронарной артерии

ЗСЛЖ – задняя стенка левого желудочка

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИК – искусственное кровообращение

ИМ – инфаркт миокарда

ИМТ – индекс массы тела

КА – коронарные артерии

КАГ – коронароангиография

КДО – конечный диастолический объем

КДР – конечный диастолический размер

КМ – костный мозг

КСО – конечный систолический объем

КСР – конечный систолический размер

КШ – коронарное шунтирование

КШГ – коронарошунтография

КЭ – коронарная эндартерэктомия

ЛЖ – левый желудочек

ЛП – левое предсердие

ЛКА – левая коронарная артерия

МЖП – межжелудочковая перегородка
МКШ – маммаро-коронарное шунтирование
МСК – мезенхимальные стволовые клетки
ОВ – огибающая ветвь левой коронарной артерии
ОКС – острый коронарный синдром
ОМТ – оптимальная медикаментозная терапия
ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения
ПКА – правая коронарная артерия
ПМЖВ – передняя межжелудочковая ветвь левой коронарной артерии
РФП – радиофармпрепарат
СД – сахарный диабет
СЛП – стент с лекарственным покрытием
Синхро-ОФЭКТ – синхронизированная с электрокардиограммой однофотонная эмиссионная компьютерная томография миокарда
СН – сердечная недостаточность
УО – ударный объем
ФВ – фракция выброса
ФК – функциональный класс
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь лёгких
ХСН – хроническая сердечная недостаточность
ПЖ – правый желудочек
ПП – правое предсердие
ЧКВ – чрескожное коронарное вмешательство
ЧСС – частота сердечных сокращений
ЭК – эндотелиальная клетка
ЭКГ – электрокардиография, электрокардиограмма
ЭКП – эндотелиальные клетки-предшественники
ЭхоКГ – эхокардиография
ADSC (adipose-derived stem cell) – стволовые клетки жирового происхождения
FGF (fibroblast growth factor) – фактор роста фибробластов

HGF (hepatocyte growth factor) – фактор роста гепатоцитов

HIF1A (hypoxia-inducible factor 1-alpha) – фактор индуцируемый гипоксией 1-альфа

MACE (major adverse cardiac events) – основные неблагоприятные кардиальные события

SDF-1 (stromal cell-derived factor-1) – стромальный клеточный фактору роста-1

SRS (summed rest score) – показатель нарушения перфузии в покое

STS (summed thickening score) - показатель нарушения регионального систолического утолщения

SVF (stromal vascular fraction) – стромально-васкулярная фракция

TGF-beta (transforming growth factor-beta) – трансформирующий фактор роста- β

TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) – фактор некроза опухоли- α

VEGF (vascular endothelial growth factor) – фактор роста эндотелия сосудов

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на проводимые современные профилактические меры и лечение, сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться ведущей причиной смертности среди граждан России, а лидирующее место среди этой патологии занимает ишемическая болезнь сердца (ИБС) (Хубулава Г.Г., 2019; Шевченко Ю.Л., 2021). Смертность от ИБС в 2022 году составила около 451 тысяч человек, что составило 23,7% от общего числа смертей (Карпов Ю.А. 2015). Важно отметить, что 42% всех случаев смерти от ИБС происходят в трудоспособном возрасте (Барбараш О.Л., 2020).

За последние десятилетия усовершенствование медикаментозной терапии существенно способствовало снижению уровня смертности и улучшению качества жизни пациентов с ИБС. Ключевую роль в лечении больных ИБС играет применение хирургических методов (Акчурин Р.С., 2018). Однако при всех настоящих достижениях в лечении пациентов с ИБС существует довольно большая группа больных, для которых консервативные методы оказались безрезультативными, а хирургическая реваскуляризация в полном объеме технически не выполнима в виду диффузного поражение коронарных артерий, дистальной окклюзия, малого диаметра венечных сосудов, а также пациенты с возвратной, прогрессирующей стенокардией, у которых повторная операция невозможна (Аргунова Ю.А., 2021).

Хирургическая реваскуляризация миокарда является наиболее эффективным методом лечения пациентов с ИБС и многососудистым поражением коронарных артерий (Хубулава Г.Г., 2019; Шевченко Ю.Л., 2020). Однако, согласно данным авторов диффузный характер поражения коронарных артерий, по сравнению с локальным многососудистым, является независимым предиктором неблагоприятных результатов и смертности у пациентов после коронарного шунтирования (КШ) (госпитальная летальность 7,9% против 2,4%), выживаемость через 2 года составила 92,1% против 84,5%, неблагоприятные события 17,8% против 9,2% (McNeil M., 2007).

В отечественных исследованиях у пациентов с диффузным поражением значительно чаще используются секвенциальные анастомозы, шунтопластики и коронарные эндартерэктомии (КЭ), которые показали удовлетворительные результаты, сопоставимые с контрольной группой (Ширяев А.А., 2021). Так же были продемонстрированы положительные клинические результаты при применении бимаммарокоронарного шунтирования (Чвоков А.В., 2012). Несмотря на высокий современный уровень коронарной хирургии, возможности восстановления кровоснабжения миокарда при диффузном коронарном атеросклерозе ограничены. Помимо большой продолжительности, сложности оперативного вмешательства и потребности в специализированном оборудовании, одним из основных препятствий, является увеличение риска периоперационного инфаркта миокарда (ИМ) и увеличение летальности (Курбанов С.К., 2019). В метаанализе PRISMA, где участвовали 63730 пациентов, J. Wang и соавторы сравнивали краткосрочные и долгосрочные результаты КШ, где выполняли КЭ по сравнению с изолированным КШ. Было установлено, что частота периоперационного инфаркта миокарда в группе с КЭ в 2,92 раза выше, чем после изолированного КШ (Wang J., 2015).

В настоящее время не установлены рекомендации относительно хирургического лечения пациентов, страдающих диффузным поражением коронарных артерий. Для данной группы пациентов проводятся исследования альтернативных методов улучшения перфузии миокарда. Внимание уделяется истории развития непрямой реваскуляризации, а также инновационным клеточным технологиям с применением стволовых клеток, которые повышают репаративный потенциал организма (Бокерия Л.А., Донаканян С.А., 2016; Шевченко Ю.Л., 2019).

Академиком Ю.Л. Шевченко развиты идеи непрямой реваскуляризации и предложена новаторская методика по стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда - ЮрЛеон (Шевченко Ю.Л., 2022). Этот метод показал свою клиническую эффективность и безопасность в лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла (Шевченко Ю.Л., Борщёв Г.Г., 2019).

Существуют различные модификации данной методики: ЮрЛеон I, ЮрЛеон II. В 2017г. разработана модификация ЮрЛеон III (Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., 2021). Таким образом, проблема поиска новых современных методов лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла является актуальной на современном этапе развития медицины.

Цель исследования - улучшить результаты хирургического лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла с помощью КШ дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда ЮрЛеон II и ЮрЛеон III.

Задачи исследования

1. Сравнить особенности периоперационного периода при выполнении изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).
2. Выполнить сравнительный анализ изменения функционального класса стенокардии, толерантности к физической нагрузке с помощью 6-ти минутного теста и сократительной способности сердца по данным эхокардиографии после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).
3. Оценить результаты показателей нарушения перфузии миокарда в покое (SRS), нарушения регионального систолического утолщения миокарда (STS), объём гибернированного миокарда полученных с помощью синхро-ОФЭКТ у пациентов после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).
4. Сравнить отдаленные результаты проходимости шунтов у пациентов после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).

5. Оценить выживаемость, свободу от нефатального ИМ и МАСЕ у пациентов после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).
6. Проанализировать результаты качества жизни в отдаленном периоде у пациентов после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).

Научная новизна исследования

Впервые выполнен сравнительный анализ результатов методик стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда ЮрЛеон II и ЮрЛеон III.

На основании данных синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ были исследованы основные закономерности восстановления перфузии и функциональной активности миокарда у пациентов после КШ дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда ЮрЛеон II и ЮрЛеон III.

Практическая значимость

Результаты проведенных исследований являются фактическим материалом для выбора оптимальной хирургической тактики у пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарных артерий.

Обоснована целесообразность дополнения КШ методом стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда и определены показания для выбора между двумя хирургическими методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III.

Основные результаты исследования внедрены в клиническую практику и используются в процессе обучения на кафедре грудной и сердечно-сосудистой хирургии с курсами рентгенэндоваскулярной хирургии, хирургической аритмологии и хирургических инфекций и на кафедре лучевой диагностики с курсом клинической радиологии Института усовершенствования врачей Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова.

Основные положения, выносимые на защиту

1. При хирургическом лечении больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла прямая реваскуляризация миокарда должна быть дополнена методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III).
2. Применение методики ЮрЛеон II, по сравнению с методикой ЮрЛеон III, с использованием липидно-фибриновой матрицы имеет гемостатическую функцию в послеоперационном периоде.
3. Методика ЮрЛеон II характеризуется значительной трудоемкостью в процессе формирования липидно-фибриновой матрицы, что приводит к увеличению продолжительности операционного времени и требует расширенного состава операционной бригады по сравнению с методикой ЮрЛеон III.
4. В связи со способностью методики экстракардиальной васкуляризации стимулировать дополнительный кровоток, в отдаленный промежуток времени, рационально применять методику ЮрЛеон II и ЮрЛеон III у всех пациентов при проведении КШ.
5. Значимых различий в отдаленных результатах динамики перфузии и сократительной способности между методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III не отмечается.

Апробация и реализация работы

Основные материалы диссертации доложены на: Двадцать девятом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва 2023г.), XXVII Ежегодной сессии НМИЦ ССХ им. А.Н. Бакулева с конференцией молодых ученых (Москва 2024г.), II Научно-практической конференции «СЕРДЦА МЕГАПОЛИСА» (Москва 2024 г.). Результаты научных исследований по теме диссертации опубликованы в 2 печатных работах, в рецензируемых изданиях.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, характеристики обследованных больных и методов исследования, трех глав результатов

собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа изложена на 147 страницах машинописи, иллюстрирована 43 рисунками, содержит 26 таблиц. Список литературы представлен 163 источниками литературы, из которых 47 отечественных и 116 иностранных авторов.

ГЛАВА I. КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С МЕТОДИКАМИ ЭКСТРАКАРДИАЛЬНОЙ ВАКУЛЯРИЗАЦИЕЙ МИОКАРДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1. Ишемическая болезнь сердца: актуальность

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является главной причиной развития сердечной недостаточности (СН), а также смертности среди взрослого населения в Российской Федерации [15,16,21]. Летальность от ишемической болезни за 2022 год составила около 451 тыс. человек, что составило 23,7% от общей смертности [12]. Немаловажно, что 42% от всех летальных случаев в результате ИБС умирают в трудоспособном возрасте [5]. Особый урон демографическому состоянию России наносят заболеваний данной категории, которые являются главными причинами высоких показателей смертности населения и составили 74% из числа мужчин и 72% из числа женщин в возрасте от 25 до 64 лет [33]. Для лечения больных ИБС используется два основных подхода: консервативная терапия и хирургическая [4]. Исследование ISCHEMIA является наиболее масштабным сравнительным рандомизированным исследованием, которое было проведено для сравнения хирургической (инвазивной) и консервативной стратегий лечения пациентов с ИБС. Целью исследования было определить, уступает ли изолированное применение современной оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) по сравнению с комбинацией реваскуляризации миокарда с ОМТ в отношении сердечно сосудистого прогноза и симптомов ишемии. Было рандомизировано 5179 пациентов, медианный срок наблюдения составил 3,3 [2,2-4,3] года. По окончании наблюдения было зарегистрировано 318/2588 (12,3%) событий первичной конечной точки (сердечно-сосудистой смерти, ОИМ, частоты госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии и сердечной недостаточности, и реанимированной сердечной смерти) в инвазивной группе и 352/2591 (13,6%) — в группе консервативного лечения. Таким образом, достоверных различий между инвазивной и консервативной группами не было. Необходимо отметить, что через 6 мес. наблюдения частота событий была выше в

инвазивной группе, затем, приблизительно через 2 года произошло их выравнивание, и на момент окончания наблюдения появилась тенденция к большему числу осложнений в консервативной группе. Остаются вопросы по поводу “пересечения” кривых событий, которое произошло примерно через 2 года после рандомизации. В результате, через 6 мес. с начала исследования риск событий был на 2% выше в инвазивной группе, а через 4 года — на 2% выше в группе с консервативной стратегией лечения [92].

Значимость консервативной терапии, в виде ОМТ, для пациентов ИБС не поддается сомнению [22]. До реваскуляризации больные должны получать ОМТ согласно рекомендациям, ввиду ее доказанной пользы по снижению симптоматики и предотвращению неблагоприятных исходов заболевания [27]. В исследовании ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation with optimal medical Therapy of Angioplasty in stable angina) рассматривали вопрос о клиническом эффекте и значимости чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) в сравнении с пациентами, получающих ОМТ. Это первое рандомизированное сравнение эффективности ЧКВ с плацебо (имитация процедуры ЧКВ в рентгеноперационной) у пациентов со стабильной ИБС. В ходе анализа первичной конечной точки не обнаружено статистически значимых различий. Однако при изучении результатов стресс-эхокардиографии с добутамином было выявлено статистически значимое улучшение индекса нарушений локальной сократимости в группе ЧКВ по сравнению с плацебо. Исследователи отмечают, что короткий период наблюдения 6 недель и незначительная выраженность клинических проявлений у пациентов являются ограничениями этого исследования [65]. В декабре 2023 года опубликовано исследование ORBITA 2, оно предполагало отмену или минимальную антиангинальную терапию и наблюдение в течение 12 нед. после проведения ЧКВ или имитирующего вмешательства. Было доказано, что ЧКВ приводило к более низкому индексу стенокардии (2,9 в группе ЧКВ и 5,6 в группе плацебо), острый коронарный синдром (ОКС) возник у 4 пациентов в группе ЧКВ и у 6 пациентов в группе

плацебо, что свидетельствует о устранении или уменьшении выраженности стенокардии у пациентов с стабильной ИБС после ЧКВ [131].

Неэффективность лекарственной терапии при тяжелых формах ИБС повлекло за собой развитие различных методов реваскуляризации миокарда. Показаниями к реваскуляризации миокарда у пациентов ИБС, получающих ОМТ в соответствии с современными рекомендациями, являются сохранение клинических проявлений, наличие гемодинамически значимых стенозов, снижающих кровотоки коронарных артерий, в целях уменьшения ишемии. [116]. В многочисленных клинических исследованиях установлено, что выполнение реваскуляризации миокарда посредством ЧКВ или коронарного шунтирования (КШ) более эффективно снижает тяжесть стенокардии, уменьшает потребность в антиангинальных средствах, а также улучшает переносимость физических нагрузок и увеличивает качество жизни по сравнению с только медикаментозным лечением, причем как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе [71; 76; 74].

В исследовании EXCEL (Evaluation of XIENCE Versus Coronary Artery Bypass Surgery for Effectiveness of Left Main Revascularization) было выявлено статистически значимое снижение частоты ангинозных приступов, а также улучшение показателей качества жизни у пациентов с многососудистым и стволовым поражением в группах ЧКВ и КШ. При этом выявлены преимущества коронарного шунтирования при длительном наблюдении. Первичный исход (смерть, инсульт или инфаркт миокарда через 3 года) в группе ЧКВ составил 15,4%, в то время как в группе КШ – 14,7% [147].

Исследование MASS II (Medicine, Angioplasty, or Surgery Study) обнаружило значительное преимущество коронарного шунтирования по сравнению с другими методами лечения во всех рассмотренных группах. В проведенном рандомизированном контролируемом клиническом исследовании были проанализированы исходы лечения 611 пациентов с ишемической болезнью сердца, которым были применены терапевтические методы (n=203), рентгенэндоваскулярные методы (n=205) и открытая хирургическая

реваскуляризация (n=203) на протяжении 10 лет. Выживаемость через 10 лет составила 74,9% для КШ, 75,1% для ЧКВ и 69% для терапевтических методов (p=0,089). 10-летняя частота инфаркта миокарда составила 10,3% при КШ, 13,3% при ЧКВ и 20,7% при ОМТ (p<0,010). 10-летняя частота дополнительных реваскуляризаций составила 7,4% при КШ, 41,9% при ЧКВ и 39,4% при ОМТ (p<0,001) [94].

В исследованиях SYNTAX, с марта 2005 г. по апрель 2007 г. 1800 пациентов были рандомизированы в группу ЧКВ (n=903) или КШ (n=897). Через 10 лет смертность составила 248 (28%) пациентов после ЧКВ и 212 (24%) после КШ. Среди пациентов с трехсосудистым поражением 153 (28%) из 546 после ЧКВ по сравнению со 114 (21%) из 549 после КШ. КШ обеспечило значительное улучшение выживаемости у пациентов с трехсосудистым поражением [152].

Так же, в исследовании FREEDOM (Future Revascularization Evaluation in Patients with Diabetes Mellitus) оценили долгосрочную выживаемости больных с сахарным диабетом (СД) и многососудистым поражением коронарных артерий (КА), перенесших коронарную реваскуляризацию. В общей сложности учувствовало 1900 пациентов (со средним периодом наблюдения 7,5 лет (диапазон от 0 до 13,2 лет), они были рандомизированы для выполнения либо ЧКВ с использованием стентов с лекарственным покрытием (СЛП), либо КШ на фоне ОМТ. Смертность от всех причин была значительно выше в группе ЧКВ, чем в группе КШ (24,3% [159 смертей] против 18,3% [112 смертей], что свидетельствует о том, что у пациентов с СД реваскуляризация коронарных артерий приводит к более низкой смертности от всех причин, чем с ЧКВ-СЛП в отдаленном периоде наблюдения [75].

При выборе тактики лечения следует учитывать, что существует группа пациентов, у которых ОМТ не приносит улучшения качества жизни, а выполнение полной хирургической реваскуляризации технически невозможно из-за различных факторов, таких как, небольшой диаметр, кальцификация, дистальная окклюзия, высокий риск операции и диффузное поражение коронарных артерий [7,8,20,40,46]. Среди пациентов, которым требуется

коронарное шунтирование, наблюдается увеличение числа тех, у кого имеется диффузное поражение венечного русла [1]. Согласно рекомендациям, American Heart Association/American College of Cardiology и исследованию SYNTAX, диффузным поражением считается атеросклероз КА длиной более 2 см различной степени тяжести, расположенный дистальнее основного значимого стеноза или окклюзии, при диаметре дистального сегмента менее 2 мм на протяжении 75% длины оцениваемого сосуда [90]. В ряде исследований диффузное поражение артерий определялось, как стенозирование более чем на 2/3 их длины [80] или трактовалось, как непригодное для реваскуляризации [10;159].

Изучение результатов хирургической реваскуляризации показывает, что шунты имеют худшую проходимость при диффузном поражении по сравнению с локальным типом поражения [60]. В связи с этим многие авторы называют такой характер поражения независимым фактором, приводящим к высокой госпитальной смертности и неблагоприятным результатам оперативного лечения в ближайшей и отдаленной перспективе [2]. На сегодняшний день не существует широко принятые рекомендации касательно хирургического лечения пациентов с диффузным поражением коронарных артерий. В отечественных исследованиях были продемонстрированы положительные результаты применения бимаммарокоронарного шунтирования [32]. В 2021 году было опубликовано исследование, где сравнивали результаты коронарного шунтирования у пациентов с диффузным и локальным поражением коронарных артерий, для достижения реваскуляризации дистального русла значительно чаще требовались секвенциальные анастомозы, шунтопластики и коронарные эндартерэктомии (КЭ)[45]. Были получены удовлетворительные отдаленные результаты операций, сопоставимые с контрольной группой. Однако, помимо большой продолжительности, сложности оперативного вмешательства и потребности в микроскопе для выполнения микрохирургической техники, одним из основных препятствий, затрудняющих рутинное выполнение КЭ при диффузной поражении, является увеличение риска периоперационного ИМ и, следовательно, увеличение кардиальной летальности из-за тромбоза в участке деэндотелизации

[118]. Так же, на данный момент не существует единого мнения относительно антитромботической терапии после коронарного артериального шунтирования, и в основном применяются индивидуальные протоколы лечения [143]. Стоит выделить пациентов, у которых уже проведено коронарное шунтирование и повторная операция невозможна [30]. Для таких больных исследуются альтернативные методы улучшения кровоснабжения миокарда, учитывая историю развития непрямой реваскуляризации и инновационные клеточные технологии, включая использование ангиогенных факторов роста, стволовых клеток, усиливающие репаративный потенциал организма [3,40].

КШ было введено в середине XX века, как первая процедура прямой реваскуляризации коронарных артерий и быстро стало одной из самых распространенных хирургических процедур во всем мире, в общей сложности было выполнено более 20 млн. операций. КШ продолжает оставаться наиболее распространенной кардиохирургической процедурой и является одним из наиболее тщательно изученных методов лечения [157]. Несмотря на большие успехи коронарной хирургии, связанные с увеличением выживаемости, улучшением качества жизни, у больных с диффузным поражением венечного русла, эффективного патогенетического лечения атеросклеротической болезни до сих пор не найдено, хирурги всего мира совершенствуют хирургические техники и ищут новые методы реваскуляризации миокарда. Шунты с течением времени могут тромбироваться и подвергаться в дальнейшем атеросклеротическим изменениям [36]. Поэтому врачи и исследователи всего мира занимаются поиском новых методов и подходов в лечении. «Хочешь узнать будущее – загляни в прошлое» [13] данная фраза наталкивает на мысль, обратиться к истории хирургического лечения больных ИБС для лучшего понимания сути проблемы и для поиска её решения.

1.2. История развития методов непрямой реваскуляризации

В 1880 году немецкий ученый Ludwig Langer продемонстрировал развитие коллатерального кровообращения сердца. В ходе своих экспериментов он выявил

наличие анастомозов не только между коронарными артериями, но и между коронарными и внесердечными артериями, предложил форму коронарного шунтирования с использованием сосудов соседних органов грудной клетки [103]. В настоящее время мы видим косвенные подтверждения этих связей в ходе кардиохирургических вмешательств. Почему у пациента с подтвержденной ангиографической картиной тяжелого стеноза ствола левой коронарной артерии и сопутствующей окклюзией правой коронарной артерии может сохраняться нормальная функция желудочка? Почему во время операций на коронарных артериях, несмотря на правильное пережатие аорты и адекватную вентиляцию, мы можем наблюдать артериальный кровоток из рассеченной коронарной артерии? Почему при вскрытии аорты во время операции на восходящей аорте или аортальном клапане из устьев коронарных артерий может поступать кровь? Ответ заключается в наличии у сердца экстракардиальных анастомозов, поддерживающих некоронарное коллатеральное кровообращение. Эта идея соответствовала случаю, описанному Thorel С.Н. в 1903 г., в котором результаты вскрытия свидетельствовали о том, что на протяжении всей жизни у мужчины с полной облитерацией обеих коронарных артерий кровоснабжение осуществлялось получал за счет многочисленных спаек [151].

Несмотря на догму о недоступности сердца, хирурги набрались смелости, чтобы подойти к нему напрямую. Для достижения неоваскуляризации сердце рубцевали, обертывали, перфорировали и подшивали к смежным структурам, а вены сердца перевязывали и артериализировали. Эта эпоха длилась с начала 1930-х до начала 1950-х годов.

В 1932 году Moritz A.R. и Hadson С.L. показали, что истирание перикарда способствует васкуляризации ишемизированного миокарда за счет перикардиальных спаек. При обследовании четырех сердец с частичной или полной облитерацией околосердечной сумки фиброзными спайками после введения в коронарные артерии коллоидной взвеси ламповой сажи, было показано, что количество экстракардиальных анастомозов коронарных артерий увеличено за счет наличия спаек. Во всех четырех случаях была получена

особенно интенсивная инъекция париетального перикарда, и микроскопическое исследование спаек показало, что они содержат инъецированные сосуды, простирающиеся от эпикарда к париетальному перикарду. Если экстракардиальные анастомозы коронарных артерий представляют собой значительный резерв для сердечного кровообращения, то, по-видимому, этот резерв будет увеличиваться за счет наличия перикардиальных спаек [93].

Химический перикардит был простым методом создания перикардиальных спаек с образованием новых сосудов. Было использовано несколько раздражителей: асбест, молотая говяжья кость, карборундовый песок, каолин, формальдегид, спирт, эфир, йод, железные пломбы, хлопок, человеческая кожа и жидкое стекло [64,138]. В 1935 г. Roberts W.I. сообщил о возможности искусственно вызвать перикардит [23]. В 1936 году ирландский хирург L. O'Shanghnessy начал использовать специальную пасту из пшеничной клейковины для индуцирования воспалительной реакции в полости перикарда [121]. Применение операций, вызывающих искусственный перикардит, начало получать широкое распространение с 1939 года, когда Thompson S.A. впервые использовал стерильный безводный силикат магния (тальк) для этой цели [149]. Согласно опыту, введение стерильного талька в полость перикарда является эффективным методом индукции перикардиальных сращений в асептических условиях. Считалось, что это воспаление способствует открытию уже существующих анастомозов и образованию новых [150].

В 1952 году Огнев Б.В. опубликовал исследование, в котором описал исчезновение стенокардических болей в сердце после нанесения 10—15 продольных насечек на перикарде [25]. А в 1962 году Никулин В.И. провел полное рассечение перикарда сердца у двух пациентов и получил стойкий положительный эффект [24].

Параллельно с этими методами были попытки внешней коллатерализации миокарда близлежащими богато васкуляризированными структурами: грудной мышцей, большим сальником, паренхимой легкого и тощей кишкой на ножке [90].

В 1935 г. O'Shanghnessy подшил к поверхности сердца больного с ИБС сальник на сосудистой ножке [122]. К 1938 г. он имел опытом 20 подобных операций. В «Лекции памяти Кэри Кумбса», прочитанной в Великобритании в 1937 г., он описал свою технику кардиооментопексии [120]. В 1938 году он сообщил, что пациенты, прожившие более 6 месяцев, испытали облегчение от стенокардии.

Albert Lezius представил технику кардиопневмопексии, создающую прочное соединение сердце-легкие [108]. В 1937 году он нанес акрифлавин на эпикард через перикардальное окно и пришил легкое к сердцу. Инъекционные исследования успешно продемонстрировали постоянный и последовательный сосудистый неанастомоз между двумя органами, в частности, между легочной артерией и коронарными артериями. Желудок (кардиогастропексия), тощая кишка (кардиоэюнопексия), селезенка (кардиолиенопексия) и кожа также служили в качестве жизнеспособных трансплантатов на сердце, но результаты были не столь впечатляющими [117]. Л. С. Журавский в 1963 г. разработал в эксперименте и применил в клинике метод еюнокардиопексии. Техника операции заключалась в выполнении левосторонней торакотомии, диафрагмотомии, затем в плевральную полость выводилась петля тонкой кишки; вскрывался перикард и после скарификации эпикарда и серозного покрова на кишке последняя подшивалась к эпикарду после предварительного наложения энтероэнтероанастомоза [11].

Claude Beck американский медик, кардиохирург, один из основоположников американской кардиохирургии один из первых хирургов, который начал применять методы внешней коллатерализации миокарда. В 1935 году опубликовал работу по прямым вмешательствам такого типа на сердце [55]. Beck провел более 1200 экспериментов и обнаружил, что между сердцем и сросшимися рубцами расширяются кровеносные сосуды [57]. В сердцах с экспериментально окклюзированными коронарными артериями Beck наблюдал, что введенный краситель проникал в миокард через коллатеральное русло, и пришел к выводу, что возможны некоторые некоронарные источники кровоснабжения. Когда нормальное кровоснабжение сердца было снижено и, следовательно,

существовала разность давлений между экстракардиальным и сердечным сосудистыми руслами, между скелетными и миокардиальными мышцами быстро развивались анастомозы. С другой стороны, при отсутствии окклюзии коронарных артерий и отсутствии физиологической потребности в альтернативном кровоснабжении сосудистые неоанастомозы были менее выражены или вообще не развивались. Векс разработал несколько методов не прямой реваскуляризации миокарда. Первый метод заключался в подшивании скелетно-мышечного лоскута на сосудистой ножке к сердцу [56]. Далее Векс переключился со скелетных мышц и сальниковых лоскутов на перевязку сердечных вен. В 1941 г. он описал операцию, заключающуюся в истирании перикарда и эпикарда, нанесении воспалительного агента на полость перикарда, частичной окклюзии коронарного синуса и подшивании медиастинальной клетчатки и перикарда к миокарду артерии [158]. В 1940-х годах Векс был среди авторов, которые считали, что кровоток и оксигенация могут быть достигнуты за счет ретроградного тока через коронарный синус. Имелись эксперименты, показывающие, что ишемизированный миокард можно реваскуляризовать путем присоединения крупной артерии к коронарному синусу или венам. 27 января 1948 г. Векс применил эту концепцию к человеку [57]. Операция заключалась в иссечении сегмента плечевой артерии и соединении его между нисходящей грудной аортой и коронарным синусом. Операционная летальность составила 15–20 %, и от операции отказались. Тем не менее, Векс пришел к выводу, что артериализация была физиологически эффективной и что после наложения анастомоза можно было перевязать крупную коронарную артерию практически без развития инфаркта миокарда.

Еще одной веточкой в хирургическом древе методов васкуляризации сердца являются операции на внутренней грудной артерии. В 1939 году итальянский хирург David Fieschi предположил, что двусторонняя перевязка внутренних грудных артерий (ВГА), увеличивает кровоток к перикарду и сердцу, в дальнейшем процедура была успешно проведена, и результаты были опубликованы в 1942 г. [79]. В 1955 году Battezzati M. повторили процедуру

Fieschi как экспериментально, так и на людях. Он вводили синий метилен в ВГА рядом с местом их отхождения от подключичной артерии после дистальной и проксимальной перевязки ВГА и наблюдал синие области, которые появлялись как на эпикарде, так и в срезах миокарда [40]. После этой экспериментальной демонстрации итальянская команда прооперировала пациента под местной анестезией с использованием небольшого двустороннего разреза между вторым и третьим ребрами для доступа к ВГА [53]. Механизм улучшения коронарного кровотока при этом осуществляется за счёт коллатералей между внутренними грудными и венечными артериями и соответственном увеличении притока крови к венечным артериям после перевязки ВГА.

Значительный прогресс в области хирургического лечения ИБС был достигнут канадским хирургом, физиологом и исследователем по имени Viniberg A. в 1945 году в Монреале. Его методика считается первой в разработке операций, направленных на увеличение кровотока к ишемизированному миокарду и представляет собой значимое достижение в развитии хирургического лечения ИБС [155]. Суть данной операции заключается в имплантации специально подготовленного трансплантата внутренней грудной артерии в тоннель, сформированный в миокарде. Предложенная Р. Sen техника является предшественником современной методики трансмиокардиальной реваскуляризации, которая включает в себя создание трансмиокардиальных каналов с применением акупунктуры с целью обеспечения оксигенированной крови из левого желудочка сердца в ишемизированный миокард [141]. Исследования, проведенные Ю.М. Ишениным (1986), а также А.Я. Кононовым и В.Т. Зайцевым (1992), включали экспериментальное изучение и клиническое применение методов туннелизации миокарда с использованием тубусного скальпеля и имплантацию протеза микрососудов в миокард для реваскуляризации с последующей лазерной обработкой внутривенечного туннеля [17]. Дополнительно было доказано, что трансмиокардиальные лазерные каналы оказывают выраженное протективное действие на ишемизированный миокард.

Методы непрямой реваскуляризации миокарда применялись до 1980-х годов, однако с появлением коронарного шунтирования они были вытеснены из клинической практики. История реваскуляризации миокарда, как это часто бывает с медицинским прогрессом, изобилует историями о дальновидных хирургах-исследователях и вдохновенных, настойчивых и самоотверженных новаторах — мужественных людях, чьи умы были открыты для случайных наблюдений и которые были приучены к неудачам, критике и скептицизму. Примечательно, что некоторые альтернативные методы реваскуляризации миокарда, предпринятые в последние годы, имеют сходство с методами, опробованными и заброшенными в первой половине прошлого века [58, 59, 95, 101]. Сегодня исследователи сердечно-сосудистой системы находятся в поиске новых методов реваскуляризации миокарда, чтобы помочь многим пациентам, страдающим диффузным заболеванием коронарных артерий. Вполне возможно, что более ранние попытки добиться реваскуляризации миокарда представляют собой плодородный пул идей, из которых нынешние и будущие исследователи смогут разработать производные стратегии, использующие инструменты современных технологий [127, 128, 129, 156].

1.3. Тканевая инженерия микроциркуляторного русла

За последние несколько десятилетий методы васкуляризации значительно усложнились: от грубой имплантации артерий в миокардиальные туннели Vineberg в 1940-х годах до клеточных технологий. Исторически сложилось так, что необходимость к улучшению кровоснабжения ишемизированных тканей хирургическим путем послужила основной движущей силой для разработки новых методов реваскуляризации. У пациентов ИБС реваскуляризация с помощью шунтов может оказаться невозможной, часто из-за диффузной формы основного заболевания. Целью клеточных технологий, является возможность индуцировать образование и рост новых микрососудов, эквивалентное шунтированию [69]. Для клеточного инженера определение микрососуда довольно широкое. Фактически, в отличие от крупных сосудов основной задачей

которых является проведение жидкости, микрососуды прежде всего обеспечивают обмен веществ между просветом сосуда и окружающей тканью [71]. Для растворенных веществ с малой молекулярной массой, таких как кислород и глюкоза, обмен преимущественно диффузный. Для более крупных растворенных веществ более важную роль играет транспорт через эндотелиальные межклеточные соединения и перемещение по кавеолам. Практическим значением является то, что микрососуд находится за пределами способности хирурга наложить шов [54].

Существует три взаимодополняющие стратегии для создания микроциркуляторного русла: ангиогенез (прорастание существующих сосудов), васкулогенез (слияние взрослых клеток или клеток-предшественников в сосуды), и микрофлюидика (васкуляризация каркасов, обладающих геометрией микрососудистых сетей). Ангиогенная васкуляризация относится к образованию капилляров путем прорастания из существующих. Это “внешняя” форма васкуляризации, при которой источник сосудов находится за пределами исходного трансплантата или места инъекции. Прорастание в системе кровообращения происходит в основном из посткапиллярных венул, где отсутствие хорошо организованной многослойной сосудистой среды облегчает миграцию эндотелиальных клеток (ЭК) в тканевое пространство. У взрослых ангиогенез в основном наблюдается при заживлении ран в воспаленных тканях и при опухолевом росте. В результате для создания микроциркуляторного русла путем ангиогенеза, требуются раневые клетки и тканевые лейкоциты, а также растворимые и нерастворимые молекулы, которые производят опухолевые клетки.

Ангиогенные факторы.

В 1960-х и 1970-х годах осознание того, что опухоли требуют сосудистое питания, прежде чем они смогут вырасти за пределы той или иной ткани, привело к выделению ангиогенных факторов опухолевого происхождения [82]. Эти исследования привели к разработке методов анализа ангиогенеза *in vivo*, которые предоставили четкое представление о растущих капиллярных сетях, для этого

использовали роговицу и переднюю камеру глаза, щечный мешок хомяка и хориоаллантоисную мембрану цыплят. Данные методы обеспечили золотой стандарт для тестирования ангиогенной активности *in vivo*, при котором рост сосудов может быть прямым (т.е. от воздействия добавленного фактора на ЭК) или косвенным (т.е. опосредованным высвобождением ЭК-специфических факторов лейкоцитами и другими неэндотелиальными клетками) или обоими [111]. Позже выделение ЭК из крупных сосудов и капилляров позволило изучить ангиогенный процесс *in vitro* [81].

Ангиогенез обусловлен, главным образом, потребностью в усиленной доставке кислорода к растущей ткани. Недостаточная доставка кислорода приводит к гипоксии тканей, которая стабилизируется индуцируемыми гипоксией факторами, в частности фактор, индуцируемый гипоксией 1-альфа (HIF1A), которые действует как фактор транскрипции, стимулируя экспрессию генов-мишеней, таких как фактор роста эндотелия сосудов-A (VEGF-A) и эритропоэтин [140]. Ангиогенез также может стимулироваться повреждением тканей, в этом случае факторы роста фибробластов (FGF) играют важную роль [67]. В целом, регуляция ангиогенеза чрезвычайно сложна, даже в пределах одного семейства ангиогенных факторов. Проблема в создании функциональных микрососудов состоит в том, чтобы контролировать доставку соответствующего фактора в нужное время, в нужное место и в нужных дозах, не вызывая побочных эффектов.

С выделением ангиогенных факторов роста и клонированием их генов в 1980-х годах стало возможным доставлять эти факторы непосредственно в ишемизированные области, либо в виде рекомбинантных белков, либо с помощью генной терапии. В принципе, этот подход может обеспечить лучший контроль над ангиогенным процессом, поскольку доза, время и идентичность добавленных факторов не оставлены на волю случая, как это было бы в тканевом имплантате типа Vineberg. На сегодняшний день большинство усилий в ангиогенезе сосредоточено на доставке рекомбинантных факторов роста [77, 109, 145].

В качестве первого семейства факторов роста ЭК, которые были выделены и очищены являются FGF, которые были применены для ангиогенеза, из них

FGF2 (базовый FGF) был в центре внимания. В ранних исследованиях для лечения инфаркта миокарда собаки использовался растворимый FGF2 [161]. Эта работа предоставила фундамент, который был повторно применен в многочисленных последующих исследованиях, в которых один или комбинация факторов роста (FGF, VEGF и т.д.) доставлялись различными способами (болюсная инъекция, постоянная доставка и т.д.), в различные места (внутрисосудистое, внутримышечное и т.д.) для лечения модели ишемии тканей (миокарда, конечностей и т. д.), оцениваемой по различным показателям (тканевой кровотока, плотность капилляров и т.д.). Внутрикоронарная доставка FGF2 увеличивала плотность микрососудов в зоне инфаркта. FGF2, а также увеличивал коронарный кровоток и вызывал вазодилатацию [135]. Перикардиальная доставка использовалась для продления удержания FGF2 вблизи ишемизированной ткани. У собаки плотность сосудов и артериол, непосредственно в зоне воздействия факторов роста (участок миокарда ближе к эпикарду), увеличилась в большей степени по сравнению с этой же зоной, но уже в толще миокарда (участок миокарда ближе к эндокарду) [154]. У свиньи перикардиальная доставка FGF (вместе с гепарином) приводила к увеличению коллатеральных индексов и плотности сосудов по сравнению с доставкой гепарина или физиологического раствора и сопровождалась улучшением кровотока и функции миокарда [104]. Поскольку FGF индуцируют пролиферацию многих других типов клеток, помимо ЭК, возможно, что терапия на основе FGF может вызывать нежелательные последствия, которые не связаны с ангиогенными эффектами. Действительно, они могут ускорить прогрессирование атеросклероза [74].

Лечение VEGF увеличивало фракцию выброса левого желудочка и уменьшало объем зоны ишемии. Перимиокардиальная доставка также вызывала неоваскуляризацию, в основном вблизи места закупорки сосудов [89]; индуцированные коллатерали были тонкостенными с большими просветами, что напоминает увеличенные, бедные перипитом “материнские” сосуды, которые были обнаружены при лечении VEGF в других моделях. В ишемизированном

сердце собаки внутрикоронарное введение VEGF-A (изоформа 165 кДа) привело к увеличению кровотока через две недели после инфузии фактора роста и почти удвоению артериолярной плотности, но не увеличению капиллярной плотности, аналогично результатам для FGF2, полученным той же исследовательской группой [52].

Прямые или косвенные факторы оказывают различные ангиогенные эффекты. Можно предположить, что сочетание таких факторов может обеспечить более сильный общий эффект. В результате исследований *in vitro*, которые предоставили доказательства синергизма [126], была применена комбинированная стратегия *in vivo*, использовавшая два прямых ангиогенных фактора, таких как VEGF и FGF. Внутриаартериальное введение VEGF и/или FGF2, при ишемии задней конечности кролика, показали синергическое увеличение плотности капилляров и диаметра артерий [49]. По мере улучшения понимания ангиогенного каскада были выбраны комбинации факторов роста, способствующие ангиогенезу. Даже при введении непосредственно в ишемизированную ткань, ангиогенные факторы имеют ограниченный период полураспада, в лучшем случае около нескольких дней [106]. Большая часть введенного материала быстро выводится из места инъекции, обычно <1% остается через несколько дней [134], факторы роста в конечном итоге выводятся печенью, почками и легкими [107]. В результате потребовалось применение больших доз, обычно значительно превышающих 100 мкг для исследований на мелких животных. К сожалению, такие большие дозы сопровождаются воздействием и за пределами места инъекции, что может привести к нежелательным побочным эффектам. Для решения этих проблем в многочисленных исследованиях изучалось использование пористых биоматериалов в качестве матрицы для локального, медленного высвобождения факторов роста. Как показано при доставке FGF к сердцу, использование матрицы может увеличить удержание введенного материала в желаемом месте более чем на два порядка [134]. Более того, доставка, опосредованная «матрицей», позволяет поддерживать пространственные градиенты фактора роста, которые могут способствовать ангиогенному ответу.

Клетки как источник ангиогенных факторов.

В 1970-х годах Polverini P.J. и Clark R.A. совместно с коллегами доказали, что стимулированные макрофаги могут индуцировать ангиогенез [66]. Примерно в то же время Sharpey показал, что моноциты часто обнаруживаются в процессе экстравазации через эндотелий на начальных стадиях развития коллатерального кровообращения [136]. Эти ранние исследования привели к идее, что макрофаги могут секретировать факторы роста, которые индуцируют ангиогенез. Из клеточных популяций, полученных из крови, макрофаги, по-видимому, наиболее эффективны для стимулирования роста сосудов [137]. Активированные макрофаги выделяют большое разнообразие веществ, влияющих на рост клеток, таких как прямые ангиогенные факторы VEGF-A и FGF2, другие факторы роста и интерлейкины [148].

Мезенхимальные клетки.

Невоспалительные мезенхимальные клетки, в частности мезенхимальные стволовые клетки, полученные из костного мозга, также были исследованы на предмет их способности стимулировать ангиогенез. Мезенхимальные клетки, такие как фибробласты и кардиомиоциты индуцировали ангиогенез при трансплантации в ишемическое сердце, хотя и в умеренной степени [105], а преадипоциты мышцы индуцировали ангиогенез в эксперименте [83].

Трансдуцированные клетки.

Учитывая эффективность ангиогенной генной терапии на моделях ишемии тканей животных, было изучено введение трансдуцированных клеток. Внутримиекардиальная инъекция кардиомиоцитов крысы, которые были трансфицированы VEGF-A165, в ишемизированное сердце крысы увеличивала плотность капилляров и кровотоков [162]. Совместная имплантация VEGF-трансдуцированных стволовых клеток жирового происхождения со свободными жировыми трансплантатами привела к увеличению плотности капилляров в два раза по сравнению с контрольными (не трансдуцированными) имплантатами и увеличению выживаемости трансплантата [110].

Липиды и родственные вещества.

Ранняя работа Goldsmith H.S. показала, что сальник обладает ангиогенной активностью в липидном экстракте с хлороформом и метанолом [87]. Эта липидная фракция улучшала перфузию в ишемизированной задней конечности кошки, независимо от того, происходила ли внутримышечная инъекция локально или удалено от конечности [86]. Постоянная инфузия липидной фракции в деминерализованный костный аллотрансплантат при дефекте бедренной кости крысы привела к инвазии сосудов по всему трансплантату на шестой неделе, также увеличился кровоток, но в конечном итоге вернулся к контрольному уровню после прекращения инфузии [119]. Экстракт сальника состоит из сложной смеси глицеридов, гликолипидов, холестерина и свободных жирных кислот [112], точная идентификация ангиогенных липидов в сальнике остается неизвестной. Другие липидоподобные молекулы также являются ангиогенными. Сфингозин 1-фосфат, основной липид тромбоцитов, индуцировал рост сосудов и восстановление кровотока при введении в ишемизированную заднюю конечность мыши [123].

Ангиогенез для создания васкуляризированных тканей.

Способность ангиогенных факторов роста стимулировать рост сосудов вблизи места высвобождения привела к идее, что те же самые факторы можно использовать для стимуляции ангиогенеза в ишемизированной ткани. Несмотря на то, что образование васкуляризированной ткани можно индуцировать инъекцией фактора роста [132] или даже преднамеренным локальным повреждением [125], исследования отмечают эффективность пористых каркасов, которые служат шаблонами и в которых формируются новые сосуды [62]. Основным стимулом врастания сосудов, скорее всего, является приток воспалительных клеток, что является ответной реакцией на инородное тело. В каркасах воспалительные клетки хозяина часто обнаруживаются в порах каркаса до врастания сосудов [61]. Стоит отметить, что воспаление, сопровождающее инфицирование имплантата, может уменьшить васкуляризацию [133]. Родственным подходом является использование лазеров, игл и абразивных материалов для создания пор непосредственно в ишемизированной ткани, здесь

ткань функционирует как эквивалент пористого каркаса. Этот метод, известный как «трансмокардиальная реваскуляризация» применительно к миокарду, предназначен для создания каналов для врастания сосудов.

Васкулогенная васкуляризация относится к развитию микрососудов посредством самоорганизации отдельных ЭК или их предшественников. В отличие от ангиогенеза, при котором сосуды проникают в трансплантат, сосуды, образующиеся при васкулогенезе, развиваются внутри трансплантата. Этот тип васкуляризации считается «внутренним» для трансплантата. В действительности различие между двумя процессами не столь велико, и сосуды, формирующиеся в результате васкулогенеза, могут впоследствии также подвергаться ангиогенному прорастанию.

Эндотелиальные клетки-предшественники.

В 1997 г. Isner J.M. и его коллеги сообщили, что полученные клетки CD34 + или VEGFR-2 + из периферической крови человека могут дифференцироваться на чашках, покрытых фибронектином, в клетки, напоминающие ЭК по своему молекулярному [51]. Однако, в отличие от истинных ЭК, эти «взрослые ангиобласты» или эндотелиальные клетки-предшественники (ЭКП) были округлыми или веретенообразными и не образовывали в культуре бульжниковых монослоев, а экспрессировали маркер гемопоэтических стволовых клеток AC133. Тем не менее, использование ЭКП крайне неэффективен: только ~3% клеток, введенных внутривенно или внутрижелудочно, депонируются в сердце, даже при наличии ишемического повреждения; подавляющее большинство ЭКП накапливается в селезенке [48]. Независимо от истинного происхождения ЭКП, эти клетки были выделены из многих источников, помимо периферической крови. Как и в случае гемопоэтических стволовых клеток, пуповинная кровь является особенно богатым источником ЭКП [96].

Костный мозг.

Возможно, наиболее нерешенным вопросом в терапевтическом васкулогенезе является вопрос о том, может ли неочищенный костный мозг (КМ) служить эквивалентной заменой ЭКП. Эксперименты с генетически мечеными

трансплантатами костного мозга показали, что эндотелиальные предшественники костного мозга внедряются в капилляры кожных ран и ишемического миокарда мышей и экспрессируют VEGFR-2 [50]. Эти результаты согласуются с повышенной васкуляризацией, обнаруживаемой после внутримиекардиальной, внутримышечной или подкожной инъекции аутологичного КМ на животных моделях [72]. Интрамиокардиальная инъекция моноклеарных клеток КМ или стромальных клеток в ишемизированное сердце свиньи приводила к их включению в 10-30% сосудов [153].

Вопрос о том, вносят ли клетки КМ вклад в эндотелий, также ставится под сомнение. Первоначальные исследования были отражены в нескольких впечатляющих заявлениях в литературе по стволовым клеткам о трансдифференцировке КМ в кардиомиоциты, гепатоциты, нейроны, скелетные мышечные трубки и многие другие типы некроветворных клеток [102]. Несколько исследований специально изучали вклад КМ в эндотелий и обнаружили, что он практически нулевой [88].

Помимо клеток КМ, существуют стволовые клетки жирового происхождения (ADSC), они также были исследованы на предмет их васкулогенного потенциала. Эти клетки легче получить, чем клетки, происходящие из костного мозга, и они демонстрируют почти идентичную дифференцируемость [162]. Клетки из культивируемой мышинной жировой стромально-васкулярной фракции (SVF), популяции, обогащенной ADSCs (но также содержащей эндотелиальные клетки), усиливали васкуляризацию в той же степени, что и моноклеарные клетки, происходящие из костного мозга [130]. Культивируемые клетки SVF человека и дедифференцированные адипоциты человека, также увеличивали плотность сосудов и кровотоков в ишемизированных задних конечностях мышей и включались в сосуды [63]. ADSC секретируют несколько ангиогенных факторов, включая VEGF и фактор роста гепатоцитов (HGF) [124]. По сравнению с клетками КМ и зрелыми адипоцитами, (ADSC) секретируют больше стромального клеточного фактора роста SDF-1 [96]. В кожных ранах ADSC в сочетании с богатой тромбоцитами плазмой индуцировали

васкуляризацию, но располагались только в периваскулярной локализации [59]. Инъекция свежесобранных CD34 + CD31 - человеческих ADSC в ишемизированную заднюю конечность мыши увеличивала плотность капилляров, при этом примерно в 8% сосудов наблюдалось эндотелиальное включение человеческих клеток [100]. Следовательно, ADSC человека может представлять собой источник стволовых клеток/клеток-предшественников, пригодных для клеточной терапии с целью улучшения васкулогенеза [115]. Так же стоит отметить, что внутривенная, внутрижелудочковая или интрамиокардиальная инъекция CD34 + клеток, полученных из периферической крови человека, приводила к вкладу клеток в гладкие мышцы сосудов в ишемизированном миокарде грызунов [98].

1.4. Эволюция методики экстракардиальной васкуляризации миокарда

Учитывая возрастающую потребность в создании новых эффективных методов лечения пациента с диффузным поражением коронарного русла, историю развития не прямой реваскуляризации и современные технологии в тканевой инженерии в 2007 году в Пироговском Центре академиком Ю. Л. Шевченко, была предложена методика стимуляции экстракардиальной васкуляризации по улучшению перфузии миокарда из околосердечных источников, названная ЮрЛеон [35]. Основной задачей являлась улучшение отдаленных результатов и качества жизни по средствам стимуляции ангиогенеза для формирования новых сосудистых анастомозов и коллатералей между коронарными артериями и артериальными системами окружающих тканей с целью улучшения кровоснабжения сердечной мышцы у пациентов, которым невозможно выполнить полную реваскуляризацию, в связи с тяжелым и диффузным поражением венечного русла.

Наблюдение за пациентами в раннем и отдаленном послеоперационном периоде, подвергшихся гнойно-септическим осложнениям (таким как перикардит, медиастинит и другие), позволило установить, что большинство шунтов окклюзированы, в то время как с клинической точки зрения пациенты отмечают снижение интенсивности и частоты приступов стенокардии и улучшение качества

жизни. Так же было отмечено, что повторные операции у пациентов с перикардитом, сопровождаются выраженной кровоточивостью в месте спаек перикарда с эпикардом, отмечались множественные мелкие артериальные сосуды, по которым кровь интенсивно поступала в полость перикарда при их рассечении. Эти факты натолкнули на мысль, что при соответствующих условиях перикард может являться источником кровоснабжения миокарда.

В результате в 2008 г. разработана методика стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда во время выполнения операции КШ - ЮрЛеон I, состоявшая из 2-х этапов: 1-ый этап (интраоперационный) - включал механическую обработку эпикарда и перикарда абразивным материалом с целью десквамации; 2-й этап заключался во введении центрифугированного стерильного дренажного экссудата, отделяющегося по дренажам в 1 сутки после операции, интраперикардиально на 2 сутки после операции [41].

В экспериментальном исследовании модели инфаркта миокарда на кроликах, проанализированы морфологические особенности ангиогенеза после применения методов стимуляции экстракардиальной васкуляризации. В результате проведенного эксперимента была продемонстрирована потенциальная эффективность стимуляции неоангиогенеза. Для оценки реакции перикарда и эпикарда на различные воздействия внешних факторов при повреждении его мезотелиального слоя (десквамации) с целью активации процессов неоангиогенеза проведена серия клинических исследований. Путём случайной выборки были подобраны пациенты, находившиеся на лечении, которым планировалось выполнение аортокоронарного шунтирования. Во время операции часть перикарда площадью 4x4 см подвергали воздействию абразивных и механических (тальк, обработка перчаткой), химических (60% и 96% этиловый спирт, раствор йода 2% спиртовой, сода кальцинированная), физических (локальный нагрев до 80-90°C). В конце операции (через 1,5-2 часа) данную часть перикарда резецировали и изучали гистологические образцы на предмет реакции перикарда. Определена оптимальная методика механического воздействия на перикард и эпикард с целью десквамации клеток мезотелия, показаны

возможности стимуляции ангиогенеза и статистически значимое возрастание показателей васкуляризации. Доказана эффективность и безопасность, а в дальнейшем программа была внедрена в клиническую практику.

При разработке методики было выявлено, что содержание факторов роста в тканях организма больше у пациентов с ИБС [34]. Максимальная концентрация обнаружена в эпикардиальной жировой ткани. Второе по значимости скопление VEGF обнаружено в ткани инволютивно изменённого тимуса. Концентрация VEGF в эпикардиальном жире составила 230 ± 30 pg/ml, а в полученном экссудате из полости перикарда в первые сутки после коронарного шунтирования - $216 \pm 6,44$ pg/ml, что является значительно более высоким, чем содержание его в плазме крови - 80 ± 10 pg/ml. Эти данные указывали на потенциальную возможность использования эпикардиального жира и экссудата из полости перикарда в качестве источников факторов роста сосудов и стимуляции ангиогенеза. Эпикардиальная жировая ткань, содержащая (12300 ± 100) мезенхимальные стволовые клетки (МСК) в 1 г, и перикардиальная жировая ткань, содержащая (8400 ± 150) МСК в 1 г, является источником аутологичных МСК, которые обладают способностью не только дифференцироваться в эндотелиоциты и кардиомиоциты, но также обладают выраженным сигнальным эффектом.

При совершенствовании методики в исследовании было показано, что использование эпикардиальной и перикардиальной жировой ткани эффективнее, чем использование подкожной жировой ткани, содержащей (6000 ± 100) МСК в 1 г. Создана липидно-фибриновая «матрица», представляющая собой среду, содержащую факторы роста (со средней концентрацией VEGF $769 \pm 40,44$ pg/ml) и МСК жировой ткани (со средней концентрацией 9500 ± 200 в г жировой ткани), заключенные в фибриновую основу [34]. В эксперименте на кроликах доказано, что «матрица» обеспечивала длительное высвобождение VEGF для создания оптимальных условий для процессов неоангиогенеза в полости перикарда и репарации кардиомиоцитов. Основываясь на результатах исследований, разработана и внедрена в клиническую практику методика ЮрЛеон II, включающая в себя дооперационную подготовку в виде забора венозной крови

для выделения обогащённой тромбоцитами плазмы крови, интраоперационное формирование и фиксацию липидно-фибриновой «матрица» в перикардиальной полости, помимо основных этапов первой методики [39]. В течение более чем 7 лет наблюдения за группами пациентов выявлено уменьшение частоты повторных коронарных вмешательств, смертности, улучшение сократительной способности миокарда и качества жизни в сравнении с группой изолированного КШ. Было доказано, что комплексная реваскуляризация миокарда с использованием методики стимуляции экстракардиальной васкуляризации (методики ЮрЛеон I и ЮрЛеон II) является безопасным и эффективным подходом для пациентов с ИБС, особенно в случаях диффузного поражения коронарного русла [41].

С 2017 года началось исследование методики ЮрЛеон III и в отличие от ЮрЛеон II, вместо липидно-фибриновой матрицы в качестве субстрата факторов роста предложен медиастинальный жировой лоскут, в целях более плотного контакта лоскута с эпикардом выполнялась субтотальная перикардэктомия с фиксацией его на поверхности сердца [38].

Ранее не выполнялось сравнение результатов КШ, дополненного методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III). Так же стоит отметить, что применение антиагрегантной, а в ряде случаев и антикоагулянтной терапии у пациентов ИБС, готовящиеся к коронарному шунтированию, может увеличивать риски кровотечения в периоперационном периоде. Учитывая гемостатические свойства липидно-фибриновой матрицы и медиастинального жировой лоскута, данные методики могут стать операцией выбора у данной категории больных. Вызывает интерес эффективности медиастинального жировой лоскута при методике ЮрЛеон III, в качестве субстрата для обеспечения дополнительного кровоснабжения миокарда, в сравнении с липидно-фибриновой матрицей при методике ЮрЛеон II.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика исследования

Настоящее исследование является ретроспективным и представляет собой анализ клинических, лабораторных и инструментальных данных. Выполнено сравнение отдалённых результатов методик стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III). Произведен анализ послеоперационных осложнений, а также клинический эффект методик, включающий выживаемость, показатели качества жизни, исследование функциональных резервов сердца, перфузии миокарда и проходимость шунтов по данным инструментальных методов исследования.

2.2. Характеристика материалов клинического исследования

В исследование были включены данные 149 пациентов, которые находились на лечении в период с 2018 по 2022 год в клинике грудной и сердечно-сосудистой хирургии им. Св. Георгия НМХЦ им. Н.И.Пирогова с диагнозом ИБС, стенокардия напряжения III, IV функциональный класс (ФК), которым проведена хирургическая реваскуляризация миокарда.

Критерии включения:

- диффузное атеросклеротическое поражение коронарных артерий (задействовано два и более сегмента одной магистральной артерии, общей

протяженностью поражения более 50% всей длины сосуда при наличии гемодинамически значимого сужения просвета и малым диаметром дистального русла менее 2 мм.);

- клинические проявления ИБС III-IV ФК;
- резистентность к медикаментозной терапии и отсутствие возможности для эндоваскулярной реваскуляризации миокарда;
- отсутствие возможности выполнить полную реваскуляризацию.

Критерии невключения:

- возможность для чрескожного коронарного вмешательства, стентирования КА, хирургического ремоделирования ЛЖ или кардиальной ресинхронизирующей терапии;
- выраженные почечная и печёночная недостаточность;
- наличие тромбоза левого желудочка (ЛЖ) или предсердия;
- гемодинамически значимая патология клапанного аппарата сердца;
- наличие онкозаболеваний.

Большую часть во всех группах составляли пациенты мужского пола, мужчин 102 (68,45%) и 47 (31,55%) женщин, в возрасте от 60 до 75 лет (средний возраст $67,06 \pm 8,35$ лет) (Таблица 2.2.1).

Таблица 2.2.1 – Распределение пациентов по полу и возрасту

Параметры	Пол						р (I-II-III) хи квадрат Пирсона
	I группа (n=63)		II группа (n=39)		III группа (n=47)		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Мужской	43	68	29	74	34	72	0,187
Женский	20	32	10	26	13	27	0,072
	Средний возраст, лет (M±SD)						р (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
Возраст	68,6±5,4		69,1±3,2		67,2±6,3		0,128

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Были проанализированы данные 86 пациентов, поступивших для хирургической реваскуляризации миокарда. Ввиду диффузного поражения венечного русла, данной когорте пациентов было выполнено КШ в условиях искусственного кровообращения (ИК) дополненного методикой стимуляции экстракардиальной васкуляризации ЮрЛеон (39 пациентов после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон II и 47 пациентов после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон III). Контрольную группу составили 63 случайных пациентов, которым выполнили изолированное КШ в условиях ИК. I группа (n=63) – после изолированного коронарного шунтирования (КШ); II группа (n=39) – после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон II (КШ+ЮрЛеон II); III группа (n=47) - после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон III (КШ+ЮрЛеон III).

Все пациенты поступали в отделение с многососудистым поражением коронарного русла для выполнения оперативного вмешательства. В дооперационном периоде пациентам проводился ряд клинических и инструментальных исследований. Ретроспективно оценивались клинические данные, показатели синхронизированной с электрокардиограммой однофотонной эмиссионной компьютерной томографии миокарда (синхро-ОФЭКТ), эхокардиографии (ЭхоКГ) и качество жизни по опроснику SF-36, которые были включены в схему обследования пациентов. Исследования проводились стационарно и амбулаторно в сроки: до операции, через 6, 12, 24 и 36 месяца. Коронарошунтография (КШГ) проводилась во всех группах пациентов по показаниям, оценивалось функционирование шунтов в разные сроки после операции и наличие экстракардиальных коллатералей (Рисунок 2.2.1).



Рисунок 2.2.1 – План исследования

Хирургическая реваскуляризация миокарда была проведена в соответствии с установленным критериям: ACC/AATS/ANA/ASE/ASNC/SCAI/SCCT/ STS Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization in Patients With Stable Ischemic Heart Disease (2017) и согласно с руководствами по хирургическому лечению больных ИБС ESC/EACTS Guidelines on Myocardial Revascularisation (2018).

Медикаментозная терапия была одинаковой во всех группах и включала в себя бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, статины, антиагреганты и диуретики. Важно отметить, что эта терапия не претерпевала существенных изменений в течение наблюдаемого периода и соответствовала актуальным рекомендациям: «ACC/ANA/AATS/PCNA/ SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease», 2014 год; национальным рекомендациям ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению больных ИБС и хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Достоверных различий по частоте перенесенного ИМ и ЧКВ не отмечено. Факторы риска развития ИБС (артериальная гипертензия, СД) встречались во всех группах с сопоставимой частотой. Стоит отметить, что среди больных в группе III доля курящих была больше, чем в других группах. Средние значения риска

хирургического вмешательства по Euroscore II в группах не отличались (Таблица 2.2.2).

Таблица 2.2.2 – Характер факторов риска

Факторы риска	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
ПИКС, n	54 (85,7%)	32 (82%)	43 (91,4%)	0,127
ЧКВ, n	8 (12%)	3 (7,6%)	6 (12,7%)	0,076
ХСН ПА - ПВ по NYHA, n	60 (95%)	39 (100%)	43 (91,4%)	0,276
ОНМК в анамнезе, n	2 (3%)	1 (2,5%)	3 (6,3%)	0,098
ХБП 1 стадии, n	2 (3%)	1 (2,5%)	1 (2%)	0,543
Сахарный диабет 2 типа, n	32 (50,7%)	19 (49%)	26 (55,3%)	0,763
ХОБЛ 1 степени, n	12 (19%)	7 (17,9%)	8 (17%)	0,256
Артериальная гипертензия, n	63 (100%)	39 (100%)	47 (100%)	0,486
Ожирение (ИМТ>30 кг/м ²), n	22 (34,9%)	16 (41%)	18 (38%)	0,342
				p (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
EuroSCORE II	3,54±0,57	3,42±0,78	3,65±0,81	0,376

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Примечание: ИМТ - индекс массы тела, ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения, ПИКС - постинфарктный кардиосклероз, ЧКВ - чрескожные коронарные вмешательства, ХБП – хроническая болезнь почек, ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких, ХСН - хроническая сердечная недостаточность.

Пациенты во всех группах имели высокий ФК стенокардии по классификации Канадского кардиологического общества (Таблица 2.2.3).

Таблица 2.2.3 – Распределение пациентов по функциональным классам стенокардии

ФК стенокардии	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) хи квадрат
-----------------------	------------------------	-------------------------	--------------------------	--------------------------------

							Пирсона
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
III	55	87	32	82	38	82	0,256
IV	8	13	7	18	9	18	0,114

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Проведено подробное исследование электрокардиографии (ЭКГ) пациентов с использованием аппарата фирмы Schiller AG (Швейцария), в результате которого выявлены преходящие ишемические изменения, рубцовые изменения различных локализаций, нарушение ритма и проводимости (Таблица 2.2.4).

Таблица 2.2.4 – Характеристика изменений ЭКГ

Вид нарушения	I группа (n=63)		II группа (n=39)		III группа (n=47)		p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Преходящие ишемические изменения	6	9	3	8	5	10	0,178
Рубцовые изменения передней локализации	28	44	15	38	20	42	0,448
Рубцовые изменения задней локализации	33	52	18	46	24	51	0,432
АВ блокада I степени	2	3	2	5	1	2	0,277
АВ блокада II степени	3	5	1	2,5	4	8,5	0,065
Фибрилляция предсердий	15	23	5	13	10	21	0,078
Частая предсердная экстрасистолия	9	14	4	10	7	15	0,346
Частая желудочковая экстрасистолия	0	0	0	0	0	0	

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

При ЭхоКГ анализе параметров ЛЖ у пациентов в исследуемых группах, получены следующие данные (Таблица 2.2.5).

Таблица 2.2.5 – Характеристика показателей ЛЖ по ЭхоКГ до операции

Параметры	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) критерий Краскела- Уоллиса
КДО ЛЖ (мл)	124[109-140]	122[105-137]	129[112-144]	0,766
КСО ЛЖ (мл)	64[54-72]	61[52-68]	66[56-74]	0,523
ФВ (%)	49[47-54]	50[46-55]	49[45-54]	0,624
				p (I-II-III) однофактор ный дисперсионн ый анализ
ЗСЛЖ (см)	1,18±0,13	1,16±0,11	1,14±0,1	0,878
МЖП (см)	1,2±0,11	1,2±0,07	1,2±0,05	0,763

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

До оперативного вмешательства была выполнена селективная коронарография (КАГ) в пяти стандартных проекциях с целью оценки ангиоархитектоники, определения степени и характера поражения венечного русла. В процессе исследования осуществлялся анализ характера поражения коронарных артерий, и особенностей периферического сосудистого русла. Преимущественный тип кровоснабжения сердца был правый в 60%. В 23 % встречался сбалансированный и реже левый тип кровоснабжения – в 17% (Таблица 2.2.6).

Таблица 2.2.6 – Распределение пациентов по типу кровоснабжения сердца

Тип кровоснабжения	I группа (n=63)		II группа (n=39)		III группа (n=47)		p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Правый	38	60	25	64	26	55	0,531

Левый	12	19	5	12	7	14	0,072
Сбалансированный	13	21	9	24	14	31	0,285

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Значимых различий характера поражения коронарных артерий между группами не было (Таблица 2.2.7).

Таблица 2.2.7 – Поражение коронарных артерий

	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
SYNTAX Score, баллы (M±SD)	30,5±4,3	31,5±3,2	30,6±4,8	0,345
Характер поражения				p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
Ствол ЛКА, стеноз до 50%	50 (79%)	30 (76%)	36 (76%)	0,753
Ствол ЛКА, стеноз 50-75%	9 (14%)	4 (10%)	6 (12%)	0,684
ПМЖВ стеноз до 75%	11 (17%)	5 (12%)	8 (17%)	0,395
ПМЖВ стеноз более 75%	33 (52%)	27 (69%)	38 (80%)	<0,05
ПМЖВ окклюзия	10 (15%)	10 (25%)	11 (23%)	0,078
ДВ стеноз до 75%	44 (68%)	23 (59%)	28 (60%)	0,175
ДВ стеноз более 75%	12 (16%)	8 (20%)	15 (31%)	<0,05
ДВ стеноз окклюзия	8 (5%)	1 (2%)	2 (4%)	0,293
ОВ стеноз до 75%	48 (76%)	29 (74%)	31 (66%)	0,186
ОВ стеноз более 75%	10 (15%)	5 (15%)	12 (25%)	0,065
ОВ окклюзия	9 (14%)	8 (20%)	7 (14%)	0,076
ВТК стеноз до 75%	44 (70%)	29 (74%)	31 (65%)	0,365
ВТК стеноз более 75%	12 (16%)	10 (25%)	6 (12%)	0,137

ВТК окклюзия	5 (8%)	2 (5%)	7 (14%)	0,056
ПКА стеноз до 75%	45 (71%)	21 (53%)	25 (53%)	<0,05
ПКА стеноз более 75%	28 (44%)	18 (46%)	23 (48%)	0,457
ПКА окклюзия	8 (5%)	1 (2%)	8 (17%)	<0,05
ЗМЖВ стеноз до 75%	34 (54%)	28 (63%)	37 (77%)	0,136
ЗМЖВ стеноз более 75%	8 (5%)	1 (2%)	2 (5%)	0,121
ЗМЖВ окклюзия	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	
ЗБВ стеноз до 75%	44 (68%)	22 (57%)	28 (60%)	0,235
ЗБВ стеноз более 75%	11 (17%)	5 (12%)	6 (12%)	0,458
ЗБВ окклюзия	5 (8%)	0 (0%)	2 (5%)	<0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

2.3. Характеристика методов исследования

В рамках предоперационной подготовки все пациенты амбулаторно проходили ряд лабораторно-инструментальных исследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, общий анализ мочи, госпитальный комплекс (ВИЧ, сифилис гепатит В и С), рентгенография грудной клетки в двух стандартных проекциях (прямой и боковой), ЭКГ, ЭхоКГ, КАГ, УЗИ органов брюшной полости, эзофагогастродуоденоскопию, УЗИ внечерепных отделов брахиоцефальных артерий (БЦА) и сосудов нижних конечностей. При поступлении в отделение пациентам было проведено стандартное клиническое обследование, соответствующее установленному регламенту, включающую сбор жалоб, анамнестических данных и выполнение общего клинического осмотра с функциональными пробами, а также проводили инструментальные исследования: ЭКГ, ЭхоКГ, синхро-ОФЭКТ миокарда с ^{99m}Tc -технетрилом.

2.3.1. Электрокардиография

ЭКГ исследование было выполнено в 12 стандартных отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V1-V6) с использованием аппарата фирмы Schiller AG (Швейцария). Мониторинг сегмента ST во время операции выполнялся с использованием системы Datex Ohmeda S/5 (Финляндия) и включал вычисление величин элевации и депрессии сегмента ST в семи отведениях (I, II, III, aVR, aVL, aVF, V5).

В процессе анализа проводилась комплексная оценка показателей, таких как частота сердечных сокращений, ритм сердца, а также детальная характеристика зубцов, комплексов и сегментов ЭКГ, включая их форму, амплитуду и продолжительность в различных отведениях. ЭКГ была зарегистрирована на различных этапах клинического наблюдения: при госпитализации пациента, непосредственно перед хирургическим вмешательством, сразу после операции в отделение реанимации, а также ежедневно при нахождении в данном отделении. На этапе послеоперационного наблюдения проводился ежесуточный мониторинг ЭКГ, что позволяло своевременно реагировать на любые изменения состояния пациента. Последующие записи осуществлялись каждые три дня в кардиохирургическом отделении и перед выпиской пациента. При необходимости проводились дополнительные электрокардиографические исследования.

2.3.2. Эхокардиография

ЭхоКГ проводилась с использованием профессионального оборудования «General Electric Vivid 7» (США), с применением как трансторакальных, так и чреспищеводных датчиков в зависимости от клинических показаний. Исследование осуществлялось на нескольких ключевых этапах: дооперационном, интраоперационном при наличии показаний, а также в послеоперационном периоде. Исследование проводилось в реанимационном отделении на первые сутки после операции, далее с интервалом в 4 дня в течение стационарного этапа лечения, и перед выпиской пациента, а также в рамках послеоперационного наблюдения через 6, 12, 24 и 36 месяцев в амбулаторной практике или при

повторной госпитализации в кардиологическое отделение НМХЦ им. Н.И. Пирогова.

В рамках исследования оценивались следующие показатели: размеры и объемы камер сердца (левое предсердие (ЛП), правое предсердие (ПП), левый желудочек (ЛЖ): конечный диастолический (КДО) и систолический объем (КСО), ударный объем (УО), конечный диастолический (КДР) и систолический размер (КСР); правый желудочек (ПЖ): аналогичные параметры), структура и толщина стенок сердца: толщина межжелудочковой перегородки (МЖП), толщина задней стенки левого желудочка (ЗСЛЖ); состояние клапанного аппарата: структура и функция клапанов (митрального, аортального, трикуспидального и легочного), наличие и степень регургитации и стенозов; систолическая и диастолическая функция: систолическая функция (фракцию выброса (ФВ) по методу Симпсона), диастолическая функция (скорость наполнения желудочков, индекс E/A); регионарные нарушения сократимости: оценка локальных нарушений сократимости, таких как гипокинезия, акинезия или дискинезия; давление в легочной артерии; наличие жидкости в полости перикарда. Данные показатели имеют большое значение для диагностики различных сердечно-сосудистых заболеваний, оценки стадии патологии, а также для планирования дальнейшей стратегии. В рамках анализа локальной сократимости ЛЖ была использована 17-сегментарная схема, которая включает в себя 6 базальных сегментов и 6 средних сегментов, а также 4 апикальных сегмента и 1 истинно апикальный сегмент. В базальной и средней частях ЛЖ выделяются следующие сегменты: передний, переднеперегородочный, нижнеперегородочный, нижний, нижнебоковой и переднебоковой. В апикальной области различаются 4 сегмента: передний, перегородочный, нижний и боковой. Особое внимание уделяется истинно апикальному сегменту, который имеет значительное клиническое значение для оценки сократительной функции сердца.

2.3.3. Синхро-ОФЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом

Для оценки функционального состояния миокарда, а также выявления участков сниженной перфузии и определения объёма рубцового поражения миокарда ЛЖ пациенты были обследованы с помощью синхро-ОФЭКТ до операции, через 6, 12, 24, 36 месяцев. Перфузионная сцинтиграфия имела высокую диагностическую ценность у пациентов перед КШ и позволяла сопоставить данные о поражении коронарного русла и зонах с нарушенной перфузией, что помогало определить значимость гемодинамического стеноза в патологическом процессе. В дальнейшем исследование применялось для мониторинга состояния миокарда после проведения оперативного вмешательства, что помогло оценить эффективность вмешательств и оценить данные перфузии и функции ЛЖ в динамике.

Первоначально, у пациентов определялась возможность выполнения физической нагрузки с использованием теста DASI. Велоэргометрический тест выполнялся под контролем ЭКГ, артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС). Нагрузку начинали с уровня 25 Вт, увеличивая её каждые три минуты на 25 Вт. Тест прекращали при достижении субмаксимальных цифр ЧСС или при возникновении одного из следующих критериев: боль за грудиной, выраженная одышка и усталость, нарушения ритма или снижение АД в сравнении с предыдущими показателями. Радиофармацевтический препарат (РФП) вводился внутривенно на пике нагрузки, которая продолжалась ещё в течение одной минуты. Регистрация накопления РФП проводилась спустя 40 минут после введения. При наличии противопоказаний к выполнению нагрузочных проб, таких как фракция выброса левого желудочка менее 35%, значимый стеноз ствола левой коронарной артерии или его эквивалент, синхро-ОФЭКТ до операции выполнялась исключительно в состоянии покоя. Сканирование осуществлялось на комбинированной системе – ОФЭКТ/КТ «Discovery NM/CT 670» (GE Medical Systems, США).

Запись сцинтиграфических изображений осуществлялась с использованием метода томографии, при котором детектор поворачивался на 180°, обеспечивая сбор данных в 64 проекциях. Временная экспозиция для каждой проекции

составляла 25 секунд. Для обеспечения точности реконструкции стадий сердечного цикла и оценки функциональных параметров ЛЖ, проводилась синхронизация с ЭКГ.

Анализ томографических изображений включал визуальную и полуколичественную оценку. Для визуальной оценки использовались миокардиальные срезы ЛЖ. Полуколичественная оценка осуществлялась с помощью 20-сегментарных полярных диаграмм, с использованием стандартного программного обеспечения «Autoquant». Оцениваемые параметры включали уровень сегментарного накопления РФП, степень нарушения перфузии (в стандартных отклонениях от нормальных значений), площадь поражения относительно общей площади левого желудочка, а также в каждом отдельном миокардиальном сегменте. Дополнительно оценивалась обратимость нарушений перфузии, что служило индикатором степени ишемии миокарда.

Нарушения перфузии классифицировались по следующим типам. Обратимые дефекты появлялись при физической нагрузке и полностью исчезали в состоянии покоя, что свидетельствовало о транзиторной ишемии. Частично-обратимые нарушения были визуализированы при нагрузке и демонстрировали снижение выраженности и распространённости в покое, указывая на ишемизированный миокард. Необратимые дефекты не показывали существенных изменений ни при нагрузке, ни в покое, и считались зонами рубцового или гибернированного миокарда.

Посредством компьютерной обработки осуществлялось определение очертания эндокардиальной и эпикардиальной поверхностей миокарда ЛЖ. Это позволяло выполнить реконструкцию трёхмерного изображения и произвести точные расчёты объёмов и ФВ. Измерение толщины стенок в фазах диастолы и систолы предоставляло возможность вычислить систолическое утолщение миокарда, данные которого предоставлялись в сегментарном формате. Комплексная оценка региональной перфузии и систолического утолщения обеспечивала возможность дифференциации жизнеспособного миокарда в области устойчивого перфузионного дефекта. Признаком гибернированного

миокарда выступало «несоответствие» между значительным снижением показателей перфузии в состоянии покоя и умеренно уменьшенными параметрами регионального систолического утолщения.

Трактовка всех результатов исследований выполнялась совместно с сотрудниками отделения радионуклидной и функциональной диагностики Национального медико-хирургического центра им. Н.И Пирогова (заведующий отделением – доктор биологических наук, профессор Вахромеева Маргарита Николаевна).

2.3.4. Коронарография, коронарошунтография

Всем пациентам в предоперационном периоде проводилась селективная КАГ. Интерпретация результатов осуществлялась совместно с сотрудниками отделения рентгенэндоваскулярной диагностики. Определяли преимущественный тип кровоснабжения сердца, локализацию, характер и степень поражения коронарного русла.

Коронароангиошунтография во всех группах пациентов проводилась в отдаленном послеоперационном периоде при рецидиве стенокардии после КШ, положительных нагрузочных тестах на ишемию миокарда, при снижении эффективности ОМТ после реваскуляризации, для определения взаимосвязи поражения КА с нарушениями ритма ишемического генеза. Оценивали проходимость и функционирование шунтов, всем пациентам проводилось контрастирование внутригрудных артерий, с целью выявления экстракардиальных источников кровоснабжения. На основании полученных данных в дальнейшем формировались группы и сравнивались результаты синхро-ОФЭКТ.

2.4. Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон II

Формирование липидно-фибриновой матрицы состояла из нескольких этапов. Первый этап – получение венозной крови. При работе с тромбоцитами всегда требуется добавление антикоагулянта, учитывая непродолжительное время

хранения обогащённой тромбоцитами плазмы, использовали 3,8% раствор цитрата натрия (пробирки с закрытой вакуумной системой с содержанием 3,8% цитрата натрия, 10 мл).

Второй этап – получение обогащённой тромбоцитами плазмы методом однократного центрифугирования по разработанной ранее оригинальной методике. Концентрат тромбоцитов получают при помощи различных методик, регламентированных рядом нормативных документов: «Инструкция по фракционированию консервированной крови на клеточные компоненты и плазму» (утв. Минздравом СССР 11.06.1987 № 06-14/24); Постановление Правительства РФ от 26 января 2010 г. № 29 «Об утверждении технического регламента о требованиях безопасности крови, её продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии»; «Руководство по приготовлению, использованию и обеспечению качества компонентов крови» (Совет Европы, 2011, 16-е издание).

Разработанный в Национальном медико-хирургическом центре им. Н.И. Пирогова способ получения обогащённой тромбоцитами плазмы предполагает однократное центрифугирование. Использовали стандартную лабораторную центрифугу Heraeus Labofuge 300 (Heraeus Kulzer) с раскачивающимся ротором и максимальным радиусом ротора 14 см.

Для получения обогащённой тромбоцитами плазмы проводили расчёт скорости центрифуги, был выбран режим центрифугирования - 7 мин. со скоростью 1000 об/мин. Для разделения полученных фракций центрифугата использовали иглы Sterican (B Braun) - длиной 120 мм и внутренним диаметром 0,8 мм.

Третий этап - активация дегрануляции тромбоцитов плазмы. С этой целью использовали кальция хлорид раствор для инъекций 10% в количестве 0,2 мл на 1 мл обогащённой тромбоцитами плазмы. Третий этап включал добавление тканевых автографов (аутожира) в полученную обогащённую тромбоцитами плазму (Рисунок 2.4.1).

Четвёртый этап - уплотнение (дегидратация) липидно-тромбоцитарно-фибринового геля, путем обезвоживания биологического материала. Проводили в стандартных стерильных чашках Петри или почкообразных лотках путем промакивания стерильной марлевой салфеткой.



Рисунок 2.4.1 – Сформированная липидно-фибриновая матрица.

Интраоперационный этап.

У всех пациентов, включённых в исследование, во время выполнения КШ в стерильных операционных условиях производили изъятие тканевого аутоматериала (жира) в двух областях:

1. Область инволютивно изменённого тимуса - данная жировая ткань использовалась как остов для формирования матрицы и источник МСК-ЖТ. Выделение жировой ткани проводили до этапа вскрытия перикарда острым путем с целью предупреждения термического её повреждения

2. Эпикардальная жировая ткань - служила как дополнительным источником МСК-ЖТ. Выделение жировой ткани проводили до этапа подключения аппарата ИК путем скарификации эпикарда скальпелем и/или ножницами, используя зоны, наиболее обогащённые данной тканью, однако

содержащие наименьшее количество эпикардальных сосудов. Далее следовал этап подготовки тканевого материала, заключавшийся в его гомогенизации.

Производилась подготовка липидно-фибриновой матрицы, путем добавления тканевого гомогената в полученную обогащённую тромбоцитами плазму. Затем следовал этап механической обработки эпикарда и перикарда с целью их десквамации и размещение полученной матрицы и ее фиксация в перикардиальной полости (Рисунок 2.4.2).

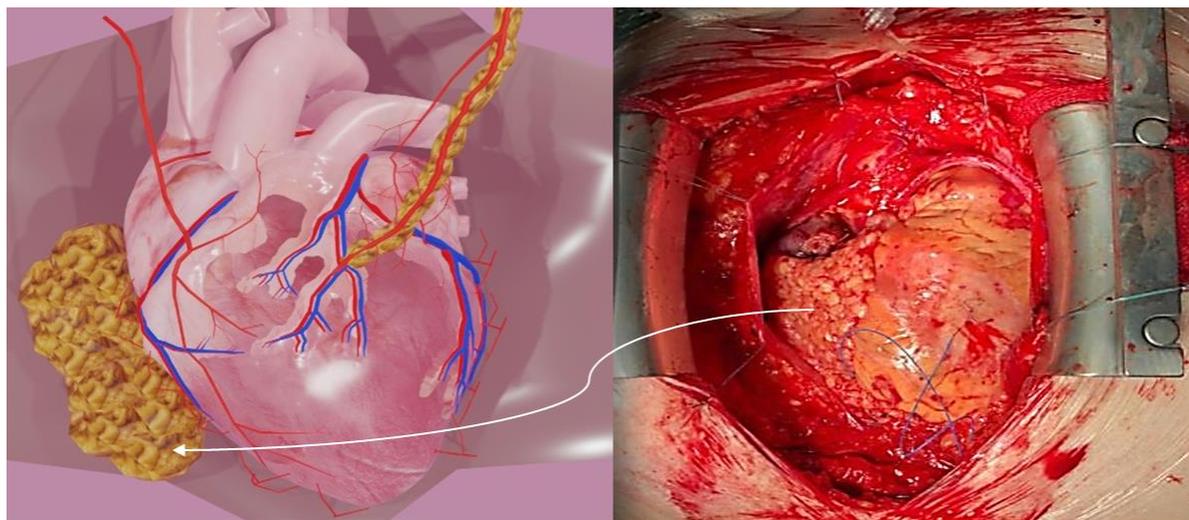


Рисунок 2.4.2 – Размещение липидно-фибриновой матрицы в полости перикарда.

Затем следовал этап механической обработки эпикарда и перикарда с целью их десквамации и размещение полученной матрицы и ее фиксация в перикардиальной полости.

Послеоперационный этап заключался во введение дренажного аспирата интраперикардиально на 2 сутки после операции, использовали объем вводимой жидкости (до 30 мл) [41].

2.5. Коронарное шунтирование, дополненное методикой ЮрЛеон III

В 2017 году была предложена методика реваскуляризация миокарда со стимуляцией экстракардиальной васкуляризации миокарда у больных ИБС ЮрЛеон III, включающая следующие этапы:

Интраоперационный этап.

После срединной стернотомии, выделения внутренней грудной артерии (ВГА), выполнялась широкая Т-образная перикардиотомия. С каждой стороны рассечённого перикарда накладывались по 3-4 шва-держалки, которые фиксировались на ретракторе грудной клетки («Medtronic», США), далее проводилось КШ по стандартной методике с использованием ИК. После основного этапа для создания асептического воспаления, выполнялась механическая обработка эпикарда и перикарда с использованием абразивного материала (Рисунок 2.5.1).

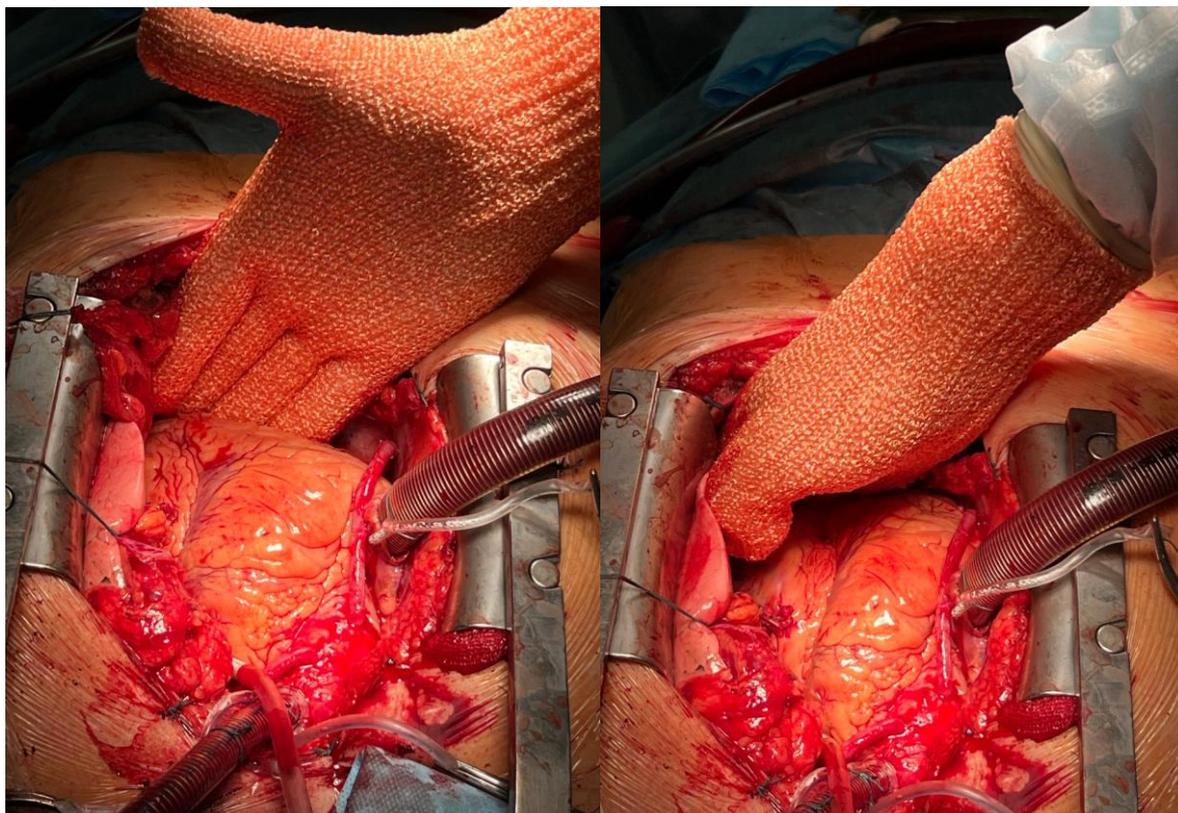


Рисунок 2.5.1 – Механическая обработка эпикарда и перикарда с использованием стерильной абразивной перчатки.

Проводилась подготовка медиастинальных тканей (перикардиальная жировая ткань, инволютивно измененный тимус) путем сепарации их от перикарда с частичной или субтотальной перикардэктомией над передней и боковой стенкой ЛЖ. Затем выполнялась липокардиопексия – окутывание сердца подготовленным медиастинальным жировым лоскутом и фиксация его к эпикарду нитью Prolene 7/0 (Рисунок 2.5.2).

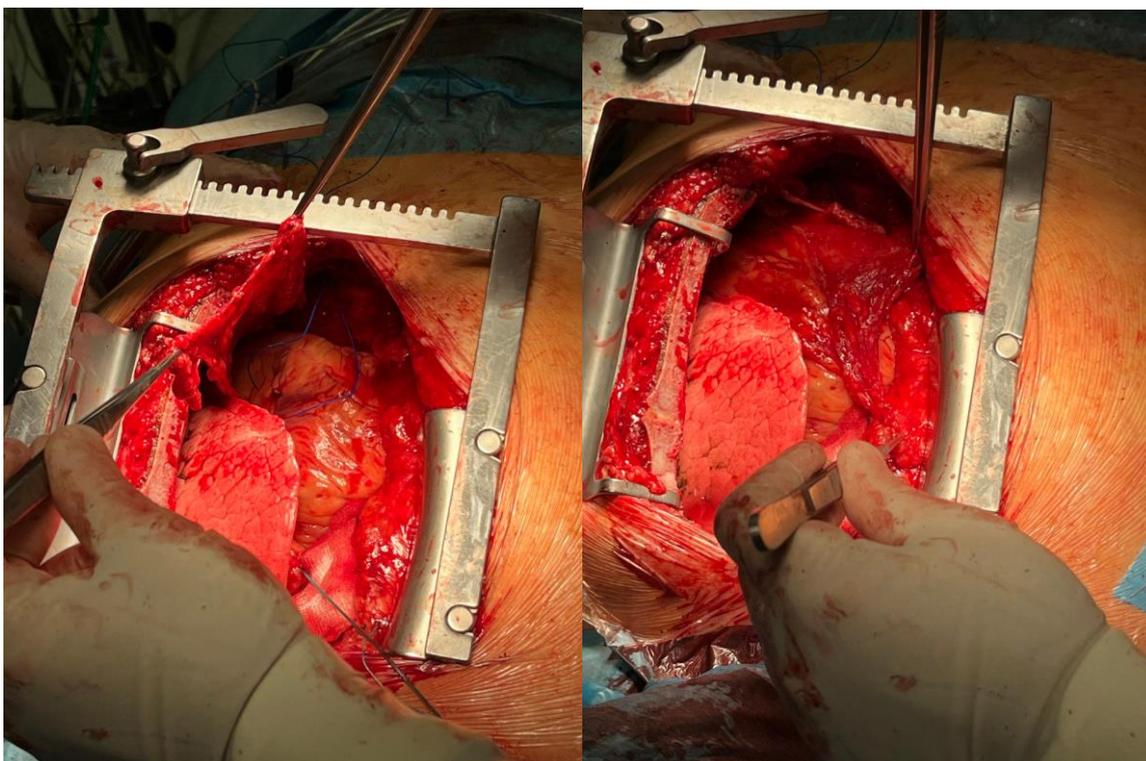


Рисунок 2.5.2 – Частичная перикардэктомия и укутывание сердца перикардальным жиром.

По диафрагмальной поверхности в оставшуюся полость перикарда устанавливался отдельный тонкий перикардальный дренаж (Рисунок 2.5.3), через который в послеоперационном периоде будет введен центрифугируемое отделяемое с факторами стимуляции ангиогенеза (VEGF, FGF, тромбоцитарным фактором роста, трансформирующим фактор роста бета (TGF-beta), фактором некроза опухоли-альфа (TNF-alpha), а также МСК). Дренажи подключались к стерильному резервуару с системой активной аспирации.

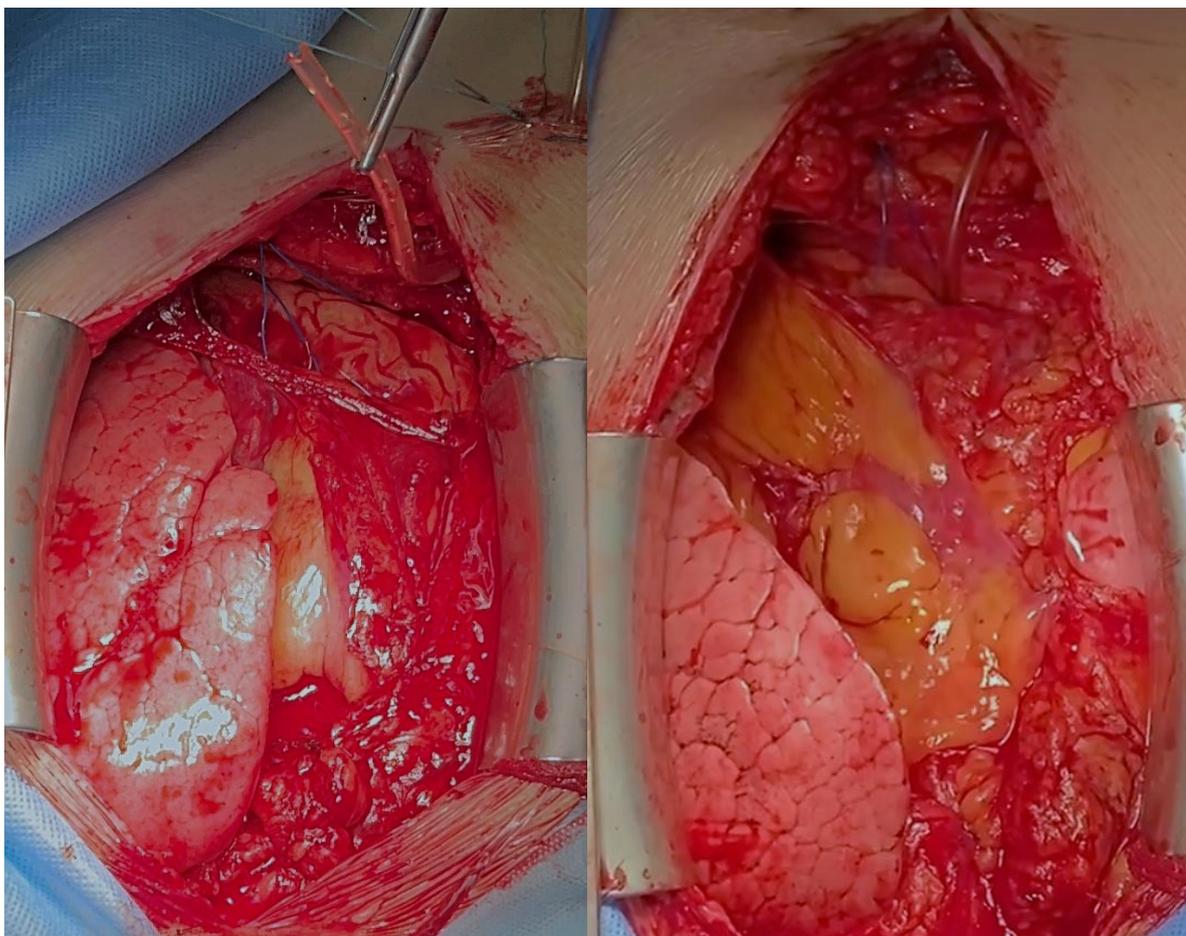


Рисунок 2.5.3 – Установка дополнительного перикардального дренажа.

Послеоперационный этап.

Собранное в первые сутки дренажное отделяемое хранилось в стерильном резервуаре при температуре $+4^{\circ}\text{C}$. На вторые сутки после операции аспират центрифугировался для отделения разрушившихся форменных элементов крови с помощью стандартной лабораторной центрифуги Heraeus Labofuge 300 (Heraeus Kulzer) с раскачивающимся ротором и максимальным радиусом 14 см. Режим центрифугирования – 10 минут со скоростью 1500 оборотов в 1 минуту.

Перед удалением отдельного перикардального дренажа, центрифугат в объеме 50 мл вводился в полость перикарда [41] (Рисунок 2.5.4).



Рисунок 2.5.4 – Введение дренажного аспирата, содержащего факторы роста.

2.6. Изучение качества жизни

Для исследования качества жизни использовали опросник SF-36, состоящий из 36 пунктов, которые сгруппированы в 8 шкал: физическое функционирование, ролевое (физическое) функционирование, боль, общее здоровье, жизнеспособность, социальное функционирование, эмоциональное состояние и психическое здоровье. Показатели каждой шкалы варьируют между 0 и 100, где 100 представляет полное здоровье.

Количественно оценены следующие показатели:

- Физическое функционирование (Physical Functioning - PF) - степень, в которой физическое состояние ограничивает выполнение физических нагрузок;
- Ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (Role-Physical Functioning - RP) - влияние физического состояния на повседневную деятельность;
- Боль (Bodily pain - BP) оценивает интенсивность боли и ее влияние на способность заниматься повседневной деятельностью;
- Общее состояние здоровья (General Health - GH) - оценка больным своего состояния здоровья в настоящий момент и перспектив лечения;

- Жизненная активность (Vitality - VT) оценивает самооценку пациентом своих сил и энергии;
- Социальное функционирование (Social Functioning - SF) - степень ограничения физическим или эмоциональным состоянием социальной активности;
- Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием (Role-Emotional - RE), - степень влияния эмоционального состояния на выполнение работы или другой деятельности;
- Психическое здоровье (Mental Health - MH) - общий показатель настроения, наличия депрессии, тревоги или положительных эмоций.

Шкалы группируются в два показателя - «физический компонент здоровья» и «психологический компонент здоровья».

Исследование качества жизни проводили до операции и в отдалённом периоде при контрольном осмотре и обследовании.

2.7. Статистическая обработка результатов исследований

База данных формировалась на персональном компьютере в электронных таблицах Excel пакета MS Office 2016 («Microsoft Corporation», США). Проводилась статистическая обработка в программе Statistica 12.

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению с помощью критерия Шапиро-Уилка (количество исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (количество исследуемых более 50).

Показатели описательной статистики включали: число наблюдений (n), количественные показатели, имеющие нормальное распределение, описывались с помощью средних арифметических величин (M) и стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей [$Q1-Q3$].

Для суждения о значимости различий количественных переменных в случае распределения, близкого к нормальному, использовали t-критерий Стьюдента, если анализировались 2 группы, в тех случаях, когда групп было 3 использовался однофакторный дисперсионный анализ. Когда распределение отличалось от нормального и сравнивались 2 группы, анализ выполнялся с помощью непараметрического критерия Уилкоксона для связанных выборок, для независимых – U-критерия Манна-Уитни, если 3 и более групп, то использовался критерий Фридмана для связанных выборок и U-критерия Краскела-Уоллиса для независимых. Для суждения о значимости различий качественных переменных использовали критерий хи-квадрат Пирсона для независимых выборок, q-критерий Кохрена для связанных выборок. Различия считали достоверными при $p < 0,05$ (Рисунок 2.7.1). Для исследования выживаемости был использован метод Каплана-Мейера с использованием F-критерия Кокса. Для оценки различий при построении кривых Каплана-Мейера использовался лог-ранк-тест.



Рисунок 2.7.1 – Статистические критерии, применяемые в исследовании.

ГЛАВА III. КЛИНИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Проведён сравнительный анализ интраоперационного и послеоперационного периода, оценены как клинические, так и лабораторно-инструментальные показатели на предмет воздействия методик стимуляции экстракардиальной васкуляризации (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Методики стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда

Этапы	ЮрЛеон II	ЮрЛеон III
Интраоперационный	Подготовка обогащённой тромбоцитами плазмы крови	-
	Извлечение жировой ткани из полости переднего средостения и эпикардиального жира (5 мин.)	Субтотальная перикардэктомия с формированием медиастинального жирового лоскута (3 мин.)
	Формирование и фиксация липидно-фибриновой матрицы (20 мин.)	-
	Обработка пери- и эпикарда абразивным материалом и дополнительный перикардиальный дренаж (2 мин.)	
Послеоперационный	Введение на 2 сутки после операции дренажного аспирата, содержащего факторы роста	

3.1. Сравнительный анализ методик стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда

Продолжительность оперативного вмешательства варьировалось в пределах - от 192 мин. до 367 мин., в среднем во всех группах 264 ± 54 мин. Средняя

продолжительность операций и их отдельных этапов в группах имели различия (Таблица 3.1.1).

Таблица 3.1.1 – Продолжительность этапов операции (мин.)

Этапы операции	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
Доступ	18,4±2,6	17,2±1,8	18,2±2,5	0,674
Выделение кондуитов для шунтирования	24,4±3	22,3±2,4	18,7±3,6	0,322
Подготовка и формирование анастомозов	41±3,2	39,6±8,3	32,4±4,6	<0,05
Методики стимуляции экстракардиальной васкуляризации	0	29,3±2,1	6,4±1,8	<0,05
Время ИК	88,7±7,2	91,2±6,3	79,2±4,6	<0,05
Гемостаз и закрытие	29,7±5,8	27,3±4,2	31,1±6,7	0,455
Всего	254,4±26,6	296,2±33,8	248,7±31,2	<0,05
Количество хирургов, n	3,8±0,6	4,9±1,3	3,4±1,7	<0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Общее время операции в группе I (254,4±26,6 мин.) и группе III (248,7±31,2 мин.) значимо короче, чем в группе II (296,2±33,8 мин.) ($p < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ). Время формирования анастомозов в группе III (32,4±4,6 мин.) было короче, чем в группе I (41±3,2 мин.) и группе II (39,6±8,3 мин.) ($p < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ), что связано с меньшим количеством анастомозов (индекс реваскуляризации: группа I - 2,7, группа II - 2,8, группа III - 2,3, $p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса), но это значительно не

повлияло на общее время оперативного вмешательства. Методика ЮрЛеон II является достаточно трудоемким процессом, в связи с формированием липидно-фибриновой матрицы с использованием дополнительных реактивов, увеличением продолжительности интраоперационного времени и потребности в расширенной операционной бригаде.

3.2. Динамика электрокардиограммы на этапах операции

При анализе выявлено, что основная часть нарушений ритма сердца происходила во время этапа обработки перикарда и эпикарда абразивным материалом, именно этот этап и проанализирован детально (Таблица 3.2.1.).

Таблица 3.2.1 – Частота развития нарушений ритма сердца

Характер нарушения ритма сердца	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) критерий хи-квадрат Пирсона
Появление предсердной экстрасистолии	21 (33%)	28 (72%)	35 (74%)	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,872 I-III <0,05
Появление желудочковой экстрасистолии.	18 (28,5%)	25 (64%)	31 (66%)	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,749 I-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Следует отметить, что интраоперационные нарушения ритма сердца во время обработки эпикарда, значимо не влияли на гемодинамику. При ЭКГ-мониторинге отмечались единичные предсердные и желудочковые экстрасистолии, которые чаще развивались в группе II и группе III ($I-II-III < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона). В группе I нарушения ритма сердца случались значимо реже. В нашем исследовании нарушения ритма сердца в равной степени наблюдались при методике ЮрЛеон II и ЮрЛеон III ($II-III=0,872$; $II-III=0,749$, критерий хи-квадрат Пирсона).

В группе II и группе III почти у всех пациентов возникали подобные нарушения. Аритмии были связаны непосредственно с физическим воздействием

абразивной перчатки на эпикард. При этом нормализация ритма была достигнута путем прекращения обработки эпикарда. Ни в одном из случаев не потребовалось выполнение электрической или медикаментозной кардиоверсии.

Необходимо отметить, что причиной возникновения аритмий при выполнении реваскуляризации является как изменение положения сердца и воздействие на эпикард, так ишемия миокарда, которую возможно зарегистрировать при анализе сегмента ST. Выполнен анализ изменений сегмента ST во время операций (Таблица 3.2.3.).

Таблица 3.2.3 – Частота и характер развития интраоперационных изменений сегмента ST

Характер изменений сегмента ST	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) критерий хи-квадрат Пирсона
Подъем или депрессия сегмента ST относительно изолинии больше чем на 2 мм.	11 (17,4%)	7 (18%)	8 (19%)	0,538
Структура изменений сегмента ST				
Обратимые изменения сегмента ST	7 (11%)	3 (7,7%)	4 (8,5%)	0,231
Необратимые изменения сегмента ST	2 (3%)	1 (2,5%)	1 (2%)	0,557
Подъем сегмента ST во всех отведениях	2 (3%)	3 (7,7%)	4 (8,5%)	<0,05
Уровень тропонина I, через 8 часов после операции				p (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
Тропонин I	0,07±0,02	0,09±0,06	0,06±0,07	0,896

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Интраоперационные изменения сегмента ST (подъем или депрессия относительно изолинии больше чем на 2 мм) статистически не различались во всех группах ($I-II-III=0,538$, критерий хи-квадрат Пирсона).

Подъем сегмента ST во всех отведениях в совокупности с отсутствием прироста уровня тропонина I и признаков сердечной недостаточности был расценен как послеоперационный перикардит. При наличии значимых ишемических изменений на ЭКГ и повышения уровня тропонина I был поставлен диагноз интраоперационного ИМ (Таблица 3.2.4.).

Таблица 3.2.4 – Частота встречаемости ИМ у пациентов исследуемых групп в раннем послеоперационном периоде

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
ИМ в раннем послеоперационном периоде	2	1	2	I-II-III 0,132

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Таким образом, методики ЮрЛеон II и ЮрЛеон III не вызывают значимые нарушения ритма и повреждение миокарда по результатам ЭКГ и уровню тропонина I, приводящие к ИМ в раннем послеоперационном периоде, чем при изолированном КШ ($I-II-III=0,132$, критерий хи-квадрат Пирсона).

3.3. Анализ осложнений в послеоперационном периоде

В ходе проведения КШ, дополненного методиками ЮрЛеон II и III, не было зафиксировано ни одного случая интраоперационных осложнений, ассоциированных с данными методиками. Следует подчеркнуть, что кровопотеря является неотъемлемым компонентом кардиохирургического вмешательства, который способствует формированию осложнений в интраоперационном так и в послеоперационном периоде. При анализе геморрагические осложнения, которые, наряду с сердечными, являются основным фактором неблагоприятных результатов в послеоперационном периоде, были выявлены статистически значимые различия между группами.

Для оценки интраоперационной кровопотери применялся гравиметрический метод, основанный на оценке объема кровопотери путем вычисления разницы в массе взвешенных хирургических материалов (салфеток, тампонов, шариков) до и

после хирургического вмешательства, при этом принималось за константу, что 1 мл крови равен 1 г [9]. Для предотвращения эвапорации жидкой части крови отработанный хирургический материал собирался в полиэтиленовый пакет на протяжении всего оперативного вмешательства. Интраоперационная кровопотеря, включала 3 элемента: объём кровопотери, полученный с отработанного хирургического материала; объём крови, собранной при помощи медицинского аспиратора, объём физиологического раствора вычитался из общего объёма, собранного по окончании оперативного вмешательства; объём крови, оставшийся в контуре аппарата ИК (установлено, что после операции контур аппарата ИК содержал около 150 мл крови). Измерение послеоперационной кровопотери по дренажной системе осуществлялось в течение первых суток в связи с максимальной концентрацией крови в собранной жидкости. Оценка периоперационной кровопотери включала в себя суммирование объёма общей интраоперационной кровопотери и послеоперационной кровопотери по дренажам (Таблица 3.3.1).

Таблица 3.3.1 – Кровопотеря после операции и потребность в гемотрансфузии (Ме [Q1–Q3])

Показатель	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) критерий Краскела- Уоллиса
Интраоперационная кровопотеря (мл)	1010 [890-1080]	1008 [930-1049]	1000 [902-1086]	I-II-III 0,970 I-II 0,788 II-III 0,879 I-III 0,955
Послеоперационная кровопотеря по дренажам (мл)	476 [423-533]	220 [196-307]	468 [442-520]	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,05 I-III 0,654
Периоперационной кровопотеря (мл)	1494 [1378-1552]	1224 [1120-1295]	1486 [1392-1540]	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,05 I-III 0,980

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Интраоперационная кровопотеря, полученная гравиметрическим методом, статистически значимо не отличалась и составила 1010 [890-1080] мл. в группе I, 1008 [930-1049] мл. в группе II и 1000 [902-1086] мл. в группе III (*I-II-III 0,970, I-II 0,788, II-III 0,879, I-III 0,955 критерий Краскела-Уоллиса*). Послеоперационная кровопотеря, полученная по дренажам за 1-ые сутки, статистически значимо была меньше во II группе и составила 220 [196-307] мл., в то время как в группе I 476 [423-533] мл., а в группе III 468 [442-520] мл. (*I-II-III <0,05, I-II <0,05, II-III <0,05, I-III 0,654, критерий Краскела-Уоллиса*). Периоперационная кровопотеря статистически значимо была меньше во II группе и составила 1224[1120-1295] мл., в то время как в группе I 1494 [1378-1552] мл., а в группе III 1486[1392-1540] мл. (*I-II-III <0,05, I-II <0,05, II-III <0,05, I-III 0,654, критерий Краскела-Уоллиса*).

При сравнении потребности в переливании крови и развившихся кровотечений в послеоперационном периоде, были получены следующие данные (Таблица 3.3.2).

Таблица 3.3.2 – Потребность в переливании крови и развившиеся кровотечения в послеоперационном периоде

Показатель	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) критерий хи-квадрат Пирсона
Потребность в переливании препаратов крови, пациент (%)	10 (15,8%)	2 (5,1%)	6 (12,7%)	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,05 I-III 0,087
Рестернотомия вследствие кровотечения, пациент (%)	3 (4,7%)	0 (0%)	2 (4,2%)	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,05 I-III 0,132
Гемоторакс, пациент (%)	2 (3,1%)	0(0%)	1 (2,1%)	I-II-III 0,066 I-II 0,072 II-III 0,055 I-III 0,167
Гемоперикард, пациент (%)	1 (1,5%)	0 (0%)	1 (2,1%)	I-II-III 0,224 I-II 0,082 II-III 0,064

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Выявлено, что применение методики ЮрЛеон III не оказало статистически значимого влияния на объем кровопотери по сравнению с группой после изолированного КШ ($p=0,955$, критерий Краскела-Уоллиса). Также не наблюдалось увеличения потребности в трансфузии крови и частоты проведения рестернотомий в связи с развившимися кровотечениями. Следовательно, методы, применяемые при операциях по стимуляции экстракардиального кровообращения ЮрЛеон III, не влияли на возникновение кровотечений после хирургического вмешательства. В группе II, где была применена методика ЮрЛеон II, прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению объема послеоперационной кровопотери и, следовательно, снижению трансфузии крови в послеоперационном периоде. В группе II не было выполнено рестернотомии с целью остановки развившегося кровотечения (показанием для рестернотомии и ревизии зоны операции считали кровопотерю в послеоперационном периоде по дренажам более 700 мл в первые три часа и с темпом кровопотери более 7 мл/кг/24ч на фоне проводимой интенсивной гемостатической терапии).

Гемостатический эффект методикой ЮрЛеон II заключается в наличии липидно-фибриновой матрицы, содержащей концентрат факторов свертывания крови и тромбоцитов. Матрица индуцирует ускорение процессов тромбообразования в зоне оперативного вмешательства в раннем послеоперационном периоде, что приводит к значительному снижению объема по дренажной системе.

Таким образом, при подготовке кардиохирургической операции, с прогнозируемой большой кровопотерей (большой объем операции с массивным повреждением тканей средостенье, наличие предпосылок для кровотечения) и у пациентов с нарушением гемостатической функцией крови необходимо рекомендовать применение липидно-фибриновой матрицы для таргетного местного лечения нарушений гемостаза, наряду с применением уже известных гемостатических средств.

3.4. Исследование функциональных резервов миокарда

Для оценки функциональных резервов миокарда пациенты были комплексно обследованы: оценена динамика ФК стенокардии, проведен тест 6 минутной ходьбы, выполнена ЭхоКГ.

3.4.1. Результаты динамики функционального класса стенокардии

Все пациенты в клинику поступали исходно с высоким III – IV ФК стенокардии. Исходно значимых различий между группами не наблюдалось: в I группе – 55 пациентов с III ФК и 8 пациентов с IV ФК стенокардии, во II группе – 32 пациента с III ФК и 7 пациентов с IV ФК стенокардии, в III группе – 38 пациентов с III ФК и 9 пациентов с IV ФК стенокардии ($p = 0,782$, критерий хи квадрат Пирсона). Через 6 месяцев ФК снизился во всех группах: в I группе – 41 пациент со II ФК, 18 пациентов с III ФК и 4 пациентов с IV ФК стенокардии, во II группе – 26 пациентов со II ФК, 12 пациента с III ФК и 1 пациент с IV ФК стенокардии, в III группе – 31 пациент со II ФК, 14 пациентов с III ФК и 2 пациента с IV ФК стенокардии ($p = 0,567$, критерий хи квадрат Пирсона). Начиная с 12 месяцев отмечается увеличение количества пациентов с I ФК и уменьшение III ФК стенокардии в группе II (5 пациентов с I ФК и 9 пациентов с III ФК стенокардии) и группе III (7 пациентов с I ФК и 10 пациентов с III ФК стенокардии), по сравнению с группой I (4 пациента с I ФК и 12 пациентов с III ФК стенокардии) ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III = 0,532$; $I-III < 0,05$, критерий хи квадрат Пирсона). Через 24 месяца прослеживается схожая динамика изменения ФК стенокардии в группе II (12 пациентов с I ФК и 7 пациентов с III ФК стенокардии) и группе III (15 пациентов с I ФК и 8 пациентов с III ФК стенокардии), в группе I результаты так же были хуже (5 пациентов с I ФК и 21 пациент с III ФК стенокардии) ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III = 0,783$; $I-III < 0,05$, критерий хи квадрат Пирсона). Через 36 месяцев в группе I прослеживается отрицательная динамика (2 пациента с I ФК и 25 пациентов с III ФК стенокардии), по сравнению с группы II (12 пациентов с I ФК и 7 пациентов с III ФК

стенокардии) и группы III (14 пациентов с I ФК и 9 пациентов с III ФК стенокардии), где сохранился положительный эффект ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III = 0,645$; $I-III < 0,05$, критерий хи квадрат Пирсона) (Таблица 3.4.1.1).

Таблица 3.4.1.1 – Изменение ФК стенокардии (Ме [Q1–Q3]).

Срок	ФК	I группа (n=63)		II группа (n=39)		III группа (n=47)		p (внутри групп), q-критерий кохрена	p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
		абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Исходно	I								I-II-III 0,782 I-II 0,539 II-III 0,807 I-III 0,602
	II								
	III	55	87	32	82	38	82		
	IV	8	13	7	18	9	18		
6 месяцев	I								I-II-III 0,567 I-II 0,634 II-III 0,769 I-III 0,433
	II	41	65	26	67	31	66		
	III	18	29	12	30,5	14	30		
	IV	4	6	1	2,5	2	4		
12 месяцев	I	4	6,5	5	13	7	15		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,532 I-III <0,05
	II	42	66,5	25	64	30	64		
	III	17	27	9	23	10	21		
	IV								
24 месяцев	I	5	8	12	31	15	32		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,783 I-III <0,05
	II	37	59	20	51	24	51		
	III	21	33	7	18	8	17		
	IV								
36 месяцев	I	2	3	12	31	14	30	I <0,01 II <0,01 III <0,01	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,645 I-III <0,05
	II	33	52	19	49	22	47		
	III	25	40	7	17,5	9	19		
	IV	3	5	1	2,5	2	4		

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

3.4.2. Результаты теста 6-минутной ходьбы

Тест шестиминутной ходьбы проводили в больничном коридоре с фиксированными точками, обозначающими пройденное расстояние. Изначально пациенты были проинструктированы: объяснена методика исследования и порядок действия. Затем пациент ходил в течение 6 мин. по коридору, стараясь преодолеть как можно большую дистанцию. Если при этом появлялись следующие симптомы: боль в области сердца, головокружение или боль в скелетных мышцах, тест прекращали и повторяли через 30 мин., после чего определяли среднюю длину двух пройденных дистанций. Все пациенты в клинику поступали исходно с высоким ФК стенокардии 3-4 степени.

При исходном выполнении теста значимых различий между группами не отмечалось: в I группе было пройдено 315 ± 6 м., во II группе 320 ± 12 м., в III группе 315 ± 11 м. ($p = 0,545$, однофакторный дисперсионный анализ). Через 6 месяцев после оперативного вмешательства количество пройденных метров увеличилось во всех группах и статистически не различалось: в I группе было пройдено 335 ± 15 м., во II группе 342 ± 10 м., в III группе 338 ± 12 м. ($p = 0,421$, однофакторный дисперсионный анализ). С 12 месяцев количество пройденных метров во время теста в группе II 387 ± 14 м. и группе III 390 ± 15 стало больше, чем в группе I составил 342 ± 12 м. ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III = 0,446$; $I-III < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ). Через 24 месяца в группе II 396 ± 15 м. и группе III 393 ± 14 м. показатели стали лучше, чем в группе I 348 ± 10 м. ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III = 0,528$; $I-III < 0,05$, однофакторный дисперсионный анализ). Через 36 месяцев в группе I наблюдается минимальная положительная динамика 351 ± 15 м., по сравнению с группой II 400 ± 17 м. и группы III 342 ± 12 м., где отмечался положительный эффект (Таблица 3.4.2.1).

Таблица 3.4.2.1 – Тест 6-минутной ходьбы, м (M \pm t).

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (внутри групп), дисперсионный анализ	p (I-II-III) однофакторный дисперсионный анализ
Исходно	315 ± 6	320 ± 12	315 ± 11		I-II-III 0,545 I-II 0,345

					II-III 0,434 I-III 0,682
6 месяцев	335±15	342±10	338±12		I-II III 0,421 I-II 0,327 II-III 0,526 I-III 0,476
12 месяцев	342±12	390±15	387±14		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,446 I-III <0,05
24 месяцев	348±10	396±15	393±14		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,528 I-III <0,05
36 месяцев	351±15	400±17	398±16	I <0,01 II <0,01 III <0,01	I-II-III <0,05 I-II 0<0,05 II-III 0,728 I-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Толерантность к физической нагрузке при проведении теста 6- минутной ходьбы статистически значимо возрастает в отдалённые сроки в группе, где выполнялось КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III (*I-II-III <0,05 I-II 0<0,05 II-III 0,728 I-III <0,05, однофакторный дисперсионный анализ*).

3.4.3. Результаты эхокардиографии

В послеоперационном периоде проводили ЭхоКГ через 6, 12, 24 и 36 месяцев (Таблица 3.4.3.1). Систолическую функцию ЛЖ измеряли по формуле Simpson. Исходно все группы пациентов статистически значимо не различались ($p=0,687$, критерий Краскела-Уоллиса), после изолированного КШ происходило увеличение ФВ с 49[47-54]% и до 52[48-56]% через 6 месяцев после оперативного вмешательства ($p < 0,01$, критерий Фридмана). У пациентов после КШ дополненной методикой ЮрЛеон II и III ФВ до 6 месяцев изменялась аналогично группе с изолированным КШ, в группе II с 50[46-55]% до 53[49-57]% и в группе III с 49[45-54]% до 52[47-57]% ($p < 0,01$, критерий Фридмана), ($p=0,687$, критерий Краскела-Уоллиса).

Изменения ФВ через 6 месяцев у сравниваемых групп пациентов имело положительный характер внутри группы, но не имели статистически значимых различий между группами: ФВ в I группе 52[48-56]%, в группе II 53[49-57]%, в группе III 52[47-57]% ($p < 0,01$, критерий Фридмана), ($p = 0,534$, критерий Краскела-Уоллиса). Однако через 12 месяцев ФВ во II группе стала 56[53-59]%, а в III группе 55[49-59]% и статистически значимо отличалась от ФВ I группы 54[51-57]% (I-II-III $< 0,05$ I-II $0 < 0,05$ II-III $0,654$ I-III $< 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса).

Таблица 3.4.3.1 – Фракция выброса левого желудочка по данным эхокардиографии, % (Me [Q1–Q3])

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (внутри групп), критерий Фридмана	p (между группами), критерий Краскела-Уоллиса
Исходно	49[47-54]	50[46-55]	49[45-54]		I-II III 0,687 I-II 0,648 II-III 0,807 I-III 0,542
6 месяцев	52[48-56]	53[49-57]	52[47-57]		I-II III 0,534 I-II 0,528 II-III 0,737 I-III 0,366
12 месяцев	54[51-57]	56[53-59]	55[49-59]		I-II III $< 0,05$ I-II $< 0,05$ II-III 0,654 I-III $< 0,05$
24 месяцев	53[50-56]	57[53-60]	56[52-60]		I-II III $< 0,05$ I-II $< 0,05$ II-III 0,782 I-III $< 0,05$
36 месяцев	54[51-56]	57[53-61]	57[53-62]	I $< 0,01$ II $< 0,01$ III $< 0,01$	I-II III $< 0,05$ I-II $< 0,05$ II-III 0,879 I-III $< 0,05$

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Через 24 месяца разница динамики ФВ стала более значительна, так же в I группе с изолированным КШ отмечается незначительное снижение систолической функции миокарда до 53[50-56]%, тогда как в группе II ФВ

увеличилась до 57[53-60], а в III группе до 56[52-60] ($p < 0,01$, критерий Фридмана), (I-II-III $< 0,05$ I-II $0 < 0,05$ II-III 0,782 I-III $< 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Аналогичная положительная динамика отмечается в группах, которым выполнялось КШ, дополненное методикой ЮрЛеон II и III прослеживается и через 36 месяцев: группа II 57[53-61]%, группа III 57[53-62]%, по сравнению с группой I 54[51-56]%, где ФВ значимо ниже (I-II-III $< 0,05$ I-II $0 < 0,05$ II-III 0,879 I-III $< 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса).



Рисунок 3.4.3.1 – Динамика фракции выброса по ЭхоКГ.

Таким образом, в послеоперационном периоде, при оценке сократимости отмечается увеличение ФВ через 6 месяцев, во всех группах пациентов. Значимые различия между группами проявляются в отдаленном периоде (Рисунок 3.4.3.1). Увеличение сократительной способности миокарда в послеоперационном периоде обусловлено восстановлением гибернированного миокарда после прямой реваскуляризации. Дальнейшее изменение ФВ после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III обусловлено стимуляцией экстракардиальной васкуляризации, что дает возможность дополнительному кровоснабжению мышечной ткани сердца.

Методика ЮрЛеон II характеризуется высокой трудоемкостью, увеличивающей продолжительность операционного времени и требующей расширенного операционного состава по сравнению с методикой ЮрЛеон III. Однако в случаях прогнозируемой значительной кровопотери и у пациентов с

нарушениями гемостатической функции крови, рекомендуется применение методики ЮрЛеон II.

ГЛАВА IV. ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПЕРФУЗИИ И СОКРАТИТЕЛЬНОЙ СПОСОБНОСТИ МИОКАРДА ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ИБС

Периоперационная оценка перфузии и сократимости миокарда дает возможность оценить не только структурные и функциональные изменения, но и определить функциональный резерв миокарда, который позволяет с большей точностью оценивать контрактильную функцию, выбора тактики лечения, оценить динамику перфузии миокарда после хирургических методов лечения больных с ИБС. В этой главе будут рассмотрены изменения показателей синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ у пациентов различных групп: I группа (n=63) – после изолированного коронарного шунтирования (КШ); II группа (n=39) – после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон II (КШ+ЮрЛеон II); III группа (n=47) - после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон III (КШ+ЮрЛеон III).

4.1. Оценка динамики нарушения перфузии миокарда после хирургических методов лечения пациентов с ИБС

Для сравнения нарушения перфузии РФП в динамике использовался суммарный количественный показатель нарушения перфузии в покое – Summed Rest Score (SRS) (баллы). Исходно все группы пациентов статистически значимо не различались ($p = 0,605$, критерий Краскела-Уоллиса). У пациентов всех групп происходило значимое снижение SRS через 6 месяцев: группа I с 21[19-22] до 10[8-13] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана), группа II с 21[18-22] до 9[7-11] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана), группа III с 20[19-21] до 10[8-12] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана). Через 12 месяцев так же определяется значимое улучшение показателей группа I до 8[6-12] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана),

группа II до 5[3-6] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана), группа III до 8[7-10] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана). Однако, через 24 месяца выявлено значительное улучшение перфузии, показатель SRS снизился в группе II до 4[3-6] ($p < 0,01$, критерий Фридмана) и в группе III до 5[3-7] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана), что значимо отличалось от результатов I группы – 9[7-15] баллов ($I-II-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Далее изменения перфузии у пациентов, которым КШ дополнялось стимуляцией непрямой реваскуляризации, происходили как в раннем, так и в отдаленном послеоперационных периодах в группе II до 4[3-8] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана) и в группе III до 4[2-8] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана; $I-II-III < 0,989$ критерий Краскела-Уоллиса), в I группе отмечается отрицательная динамика в виде увеличения объема нарушения перфузии до 11[6-18] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана; $I-II-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса) (Таблица 4.1.1), (Рисунок 4.1.1), (Рисунок 4.1.2). Это демонстрирует преимущество использования метода индукции васкуляризации для формирования дополнительных источников экстракардиального кровоснабжения миокарда.

Таблица 4.1.1 – Изменение SRS в разные сроки у пациентов исследуемых групп (баллы) (Me [Q1–Q3])

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (внутри групп), критерий Фридмана	p (I-II-III критерий Краскела-Уоллиса)
До	21[19-22]	21 [18-22]	20 [19-21]		I-II-III 0,605 I-II 0,660 II-III 0,795 I-III 0,281
Через 6 месяцев	10 [8-13]	9 [7-11]	10 [8-12]		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,444 I-III <0,05
Через 12 месяцев	8 [6-12]	5 [3-6]	8 [7-10]		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,05 I-III <0,05

Через 24 месяца	9 [7-15]	4 [3-6]	5 [3-7]		I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,826 I-III <0,05
Через 36 месяца	11 [6-18]	4 [3-8]	4 [2-8]	I <0,01 II <0,01 III <0,01	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,488 I-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

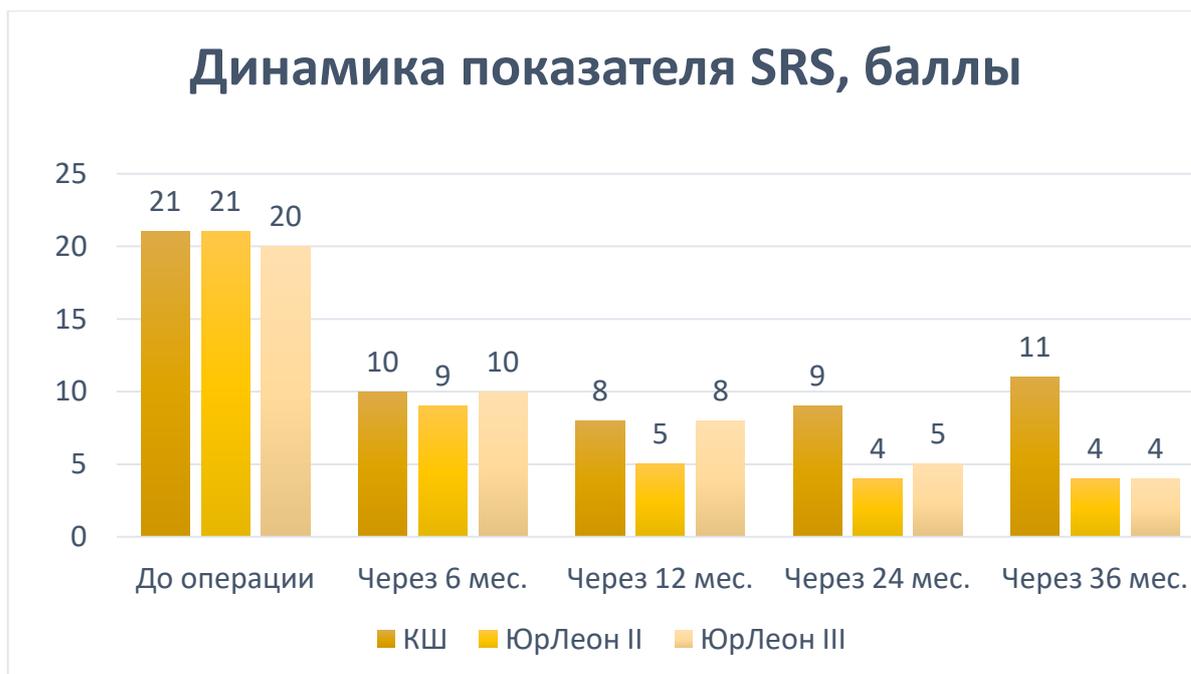


Рисунок 4.1.1 – Динамика показателя нарушения перфузии миокарда.

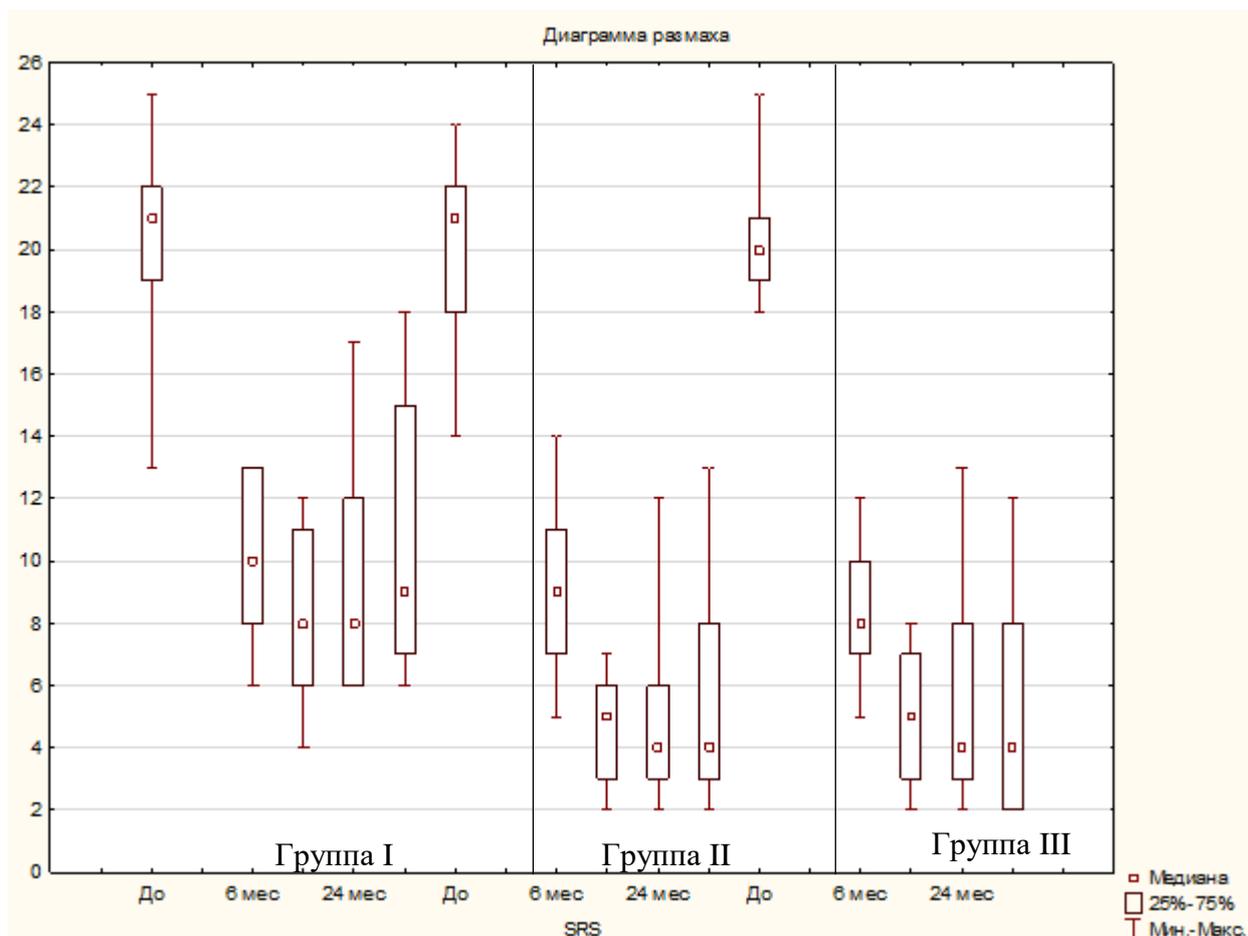


Рисунок 4.1.2 – Диаграмма размаха, отражающие изменения нарушения перфузии миокарда внутри групп.

4.2. Оценка динамики нарушения сократительной способности миокарда после различных методов лечения пациентов с ИБС

Для оценки динамики нарушения сократительной способности миокарда, использовался суммарный количественный показатель нарушения регионального систолического утолщения – Summed Thickening Score (STS) (баллы).

Исходно все группы пациентов статистически значимо не различались ($p = 0,969$, критерий Краскела-Уоллиса). У пациентов I группы через 6 месяцев отмечена положительная динамика в виде уменьшения показателя STS с 23[22-25] до 12[10-13] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана). Во II и III группах через 6 месяцев после реваскуляризации так же отмечено улучшение систолической функции: снижение STS с 24[21-26] до 10[7-13] баллов во II группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана) и с 23[20-26] до 8[7-12] баллов во III группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана). Через 12 месяцев отмечается статистически значимое снижение показателя STS во II группе до 7[5-10] баллов ($p < 0,01$, критерий

Фридмана) и в III группе до 8[6-11] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана) по сравнению с I группой 10[8-12] баллов ($p < 0,01$, критерий Фридмана), значимых различий между II и III группах не обнаружено ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III < 0,127$; $I-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Через 24 месяца так же отмечается снижение нарушения регионального систолического утолщения, однако через 36 месяцев наблюдается ухудшение показателей STS в I группе 10[8-14] баллов, по сравнению со II группой 8[5-11] баллов и III группой 7[5-8] баллов ($I-II-III < 0,05$; $I-II < 0,05$; $II-III < 0,244$; $I-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса), это связано с дополнительным источником экстракардиального кровоснабжения миокарда, что приводит к восстановлению тяжело гибернированных кардиомиоцитов и увеличению сократительной способности миокарда (Таблица 4.2.1), (Рисунок 4.2.1), (Рисунок 4.2.2).

Таблица 4.2.1 – Изменение STS в разные промежутки времени у пациентов исследуемых групп (баллы) (Me [Q1–Q3])

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (внутри групп), критерий Фридмана	p (I-II-III) критерий Краскела- Уоллиса
До	23 [22-25]	24 [21-26]	23 [20-26]		I-II III 0,969 I-II 0,920 II-III 0,989 I-III 0,770
Через 6 месяцев	12 [10-13]	10 [7-13]	8 [7-12]		I-II III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,604 I-III <0,05
Через 12 месяцев	10 [8-12]	7 [5-10]	8 [6-11]		I-II III <0,05 I-II <0,05 II-III <0,127 I-III <0,05
Через 24 месяца	8 [6-12]	7 [5-9]	7[5-9]		I-II III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,707 I-III <0,05

Через 36 месяцев	10 [8-14]	8 [5-11]	7 [5-8]	I <0,01 II <0,01 III <0,01	I-II <0,05 I-II <0,05 II-III 0,244 I-III <0,05
------------------	-----------	----------	---------	----------------------------------	---

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$



Рисунок 4.2.1 – Динамика показателя нарушения систолического утолщения.

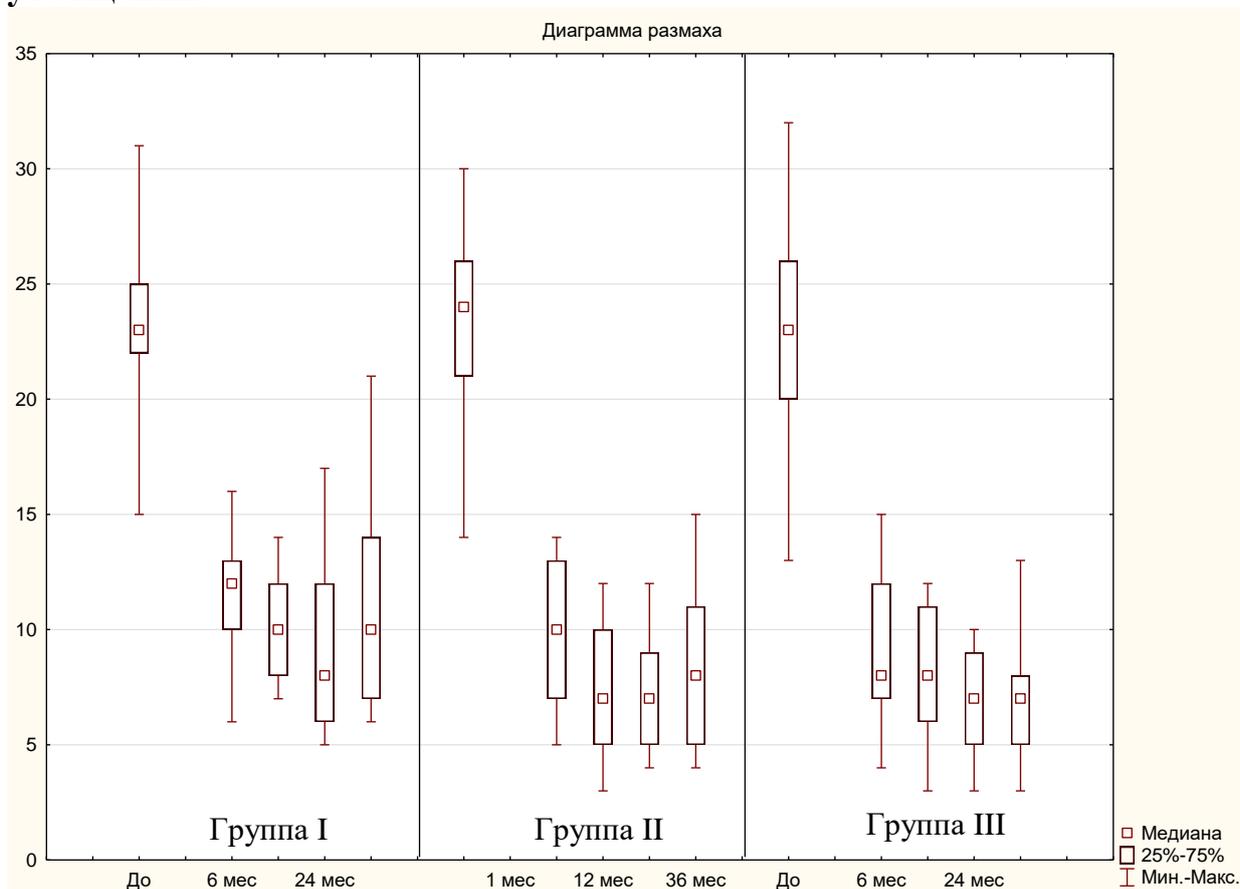


Рисунок 4.2.2 – Диаграмма размаха, отражающие изменения нарушения систолического утолщения внутри групп.

4.3. Динамика показателя перфузионно-функционального несоответствия после различных методов реваскуляризации миокарда

Гибернированный миокарда является адаптивно-приспособительным состоянием, характеризующимся уменьшением функциональной активности клетки с целью поддержания минимального уровня метаболизма, обусловленным ограниченным кровоснабжением. Продолжительность сохранения жизнеспособности миокарда при снижении кровотока представляет собой недостаточно изученную область. После реваскуляризации миокарда отмечается градуальное восстановление сократительной активности миокарда, а для максимального восстановления функции миокарда требуется определенное количество времени. Определение жизнеспособных участков ЛЖ играет существенную роль при прогнозировании изменения ФВ после реваскуляризации в ранние и отдаленные сроки, для этого перфузионные полярные диаграммы сопоставляли с функциональными, на которых оценивали зоны снижения регионального систолического утолщения. При этом каждому сегменту присваивался балл от 0 до 3, где 0 соответствовал норме; 3 балла — выраженное снижение регионального систолического утолщения (что составляло менее 10% от нормы для соответствующего сегмента). Определение гибернированного миокарда после операции проводили согласно «перфузионно-функциональному несоответствию»: если в зоне восстановленной перфузии (более 70%) отмечалось снижение регионального систолического утолщения (так называемое «несоответствие»), такой миокард расценивался как жизнеспособный, но находящийся в состоянии гибернации. В ходе нашего исследования были проанализированы сроки восстановления функции в зонах с четко определенной жизнеспособностью миокарда перед выполнением оперативного вмешательства (Таблица 4.3.1), (Рисунок 4.3.1), (Рисунок 4.3.2).

Таблица 4.3.1 – Изменение объёма гибернированного миокарда в разные промежутки времени у пациентов исследуемых групп, (%) (Me [Q1–Q3])

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (внутри групп), критерий Фридмана	p (I-II-III) критерий Краскела- Уоллиса
До	24[22-27]	25[20-28]	25[20-28]		I-II III 0,782 I-II 0,539 II-III 0,807 I-III 0,602
Через 6 месяцев	8[6-11]	7[5-9]	6[4-8]		I-II III <0,05 I-II 0,0505 II-III 0,104 I-III <0,05
Через 12 месяцев	6[5-8]	6[5-8]	5[3-7]		I-II III <0,05 I-II 0,704 II-III <0,05 I-III <0,05
Через 24 месяца	8[6-10]	3[2-4]	4[2-6]		I-II III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,562 I-III <0,05
Через 36 месяцев	8[6-13]	4[2-7]	4[2-6]	I <0,01 II <0,01 III <0,01	I-II III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,726 I-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Исходно все группы пациентов статистически значимо не различались ($p = 0,782$, критерий Краскела-Уоллиса). В течение 6 месяцев во всех группах отмечается уменьшение объёма гибернированного миокарда, в I группе с 24[22-27] до 8[6-11]% ($p < 0,01$, критерий Фридмана), во II группе с 25[20-28] до 7[5-9]% ($p < 0,01$, критерий Фридмана), в III группе с 25[20-28] до 6[4-8]% ($p < 0,01$, критерий Фридмана), оставшиеся сегменты восстановили сократимость в течение 12 месяцев в I группе до 6[5-8]%, во II группе до 6[5-8]%, в III группе до 5[3-7]% ($p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Через 24 месяца в I группе отмечается отрицательная динамика в виде появления новых сегментов с перфузионно-функциональным несоответствием – до 8[6-10]%, за аналогичный промежуток времени во II и III группах зон с перфузионно-функциональным несоответствием уменьшилось до 3[2-4]% и 4[2-6]%, наблюдается значимо отличие от показателей I группы (I-II III <0,05; I-II <0,05; II-III 0,562; I-III <0,05 критерий Краскела-

Уоллиса).



Рисунок 4.3.1 – Динамика показателя перфузионно-функционального несоответствия.

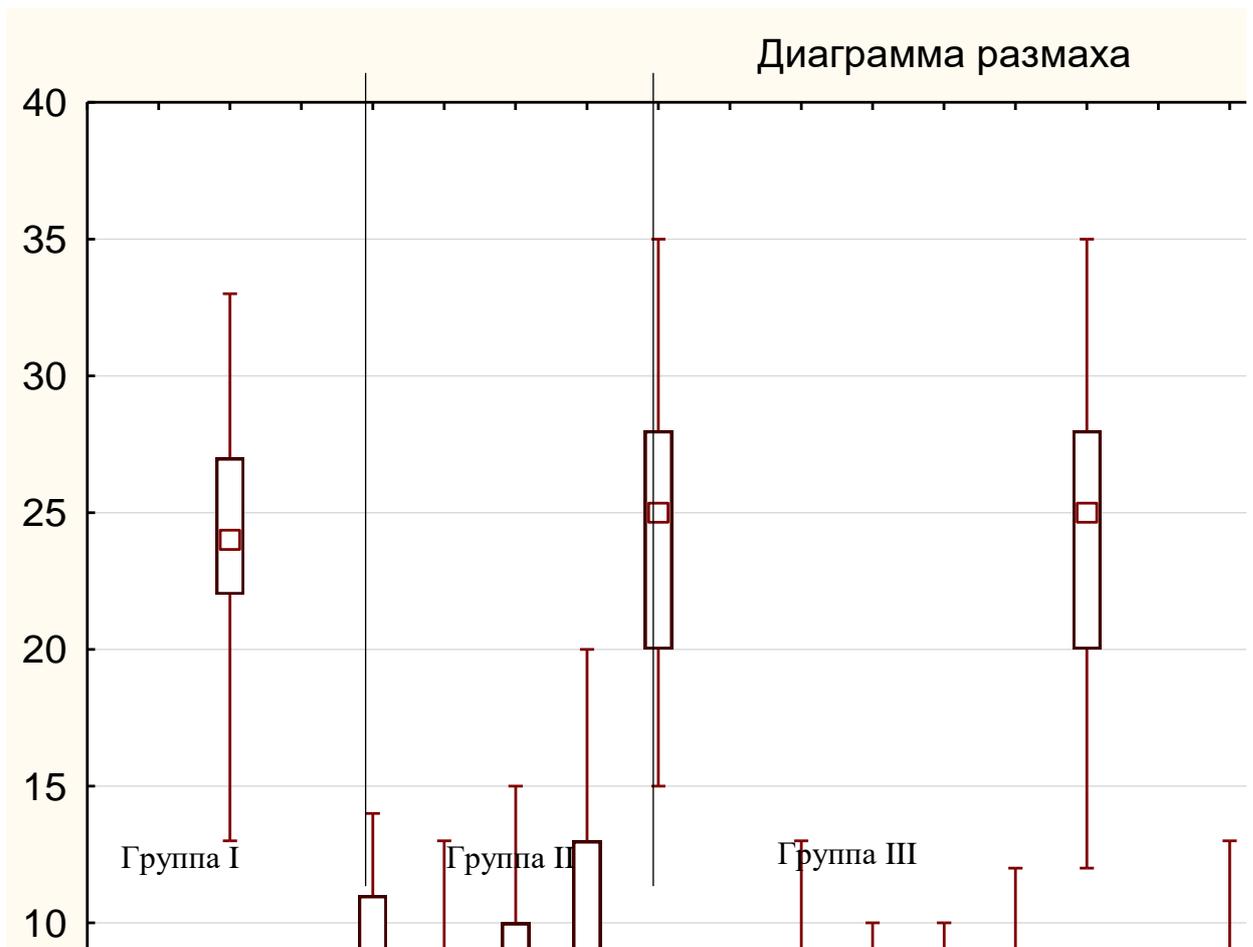


Рисунок 4.3.2 – Диаграмма размаха, отражающие изменения объёма гибернированного миокарда внутри групп.

В нашем исследовании значимое восстановление гибернированного миокарда после хирургической реваскуляризации отмечалось во всех группах в течение 6 месяцев, в отдельных случаях было необходимо 12 месяцев для максимального возможного восстановления. Дальнейшая положительная динамика в группах КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III связана с дополнительным экстракардиальным кровотоком сердца, позволяющим поддерживать нужный метаболизм и эффективную работу кардиомиоцитов.

ГЛАВА V. ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕ КОМБИНИРОВАННЫХ ХИРУРГИЧЕСКИХ МЕТОДОВ И ИЗОЛИРОВАННОГО КОРОНАРНОГО ШУНТИРОВАНИЯ

5.1. Результаты коронарошунтографии после изолированного КШ и дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III)

В настоящее время широко признано, что основными факторами, способствующими изменению перфузии, сократительной способности миокарда и развитию стенокардии после КШ, являются окклюзия шунтов и прогрессирование атеросклероза. Большинство исследователей считают, что ранний тромбоз шунтов, возникающий в период до года после КШ, обусловлен преимущественно реологическими и хирургическими факторами, в то время как поздние случаи тромбозов шунтов чаще связаны с прогрессирующим атеросклерозом [77;99;146]. Основные причины, оказывающие влияние на проходимость шунтов после хирургического вмешательства, являются неоинтимальная гиперплазия и утолщение стенки вены [42] в виду воздействия артериальной гемодинамики, что

приводит к клеточному и молекулярному повреждению всех слоев венозной стенки, а также несоответствие диаметра аутовенозного трансплантата и КА, при механическом интраоперационном повреждении кондуитов [31;144]. Многочисленные научные исследования подтверждают, что применение внутренней грудной артерии в качестве кондуита представляет собой более эффективный метод [28]. Несмотря на все преимущества, артериальные кондуиты могут подвергаться спазму и дегенеративно-атеросклеротическому изменению, что в конечном итоге может привести к окклюзии шунта [37].

В нашем исследовании были проанализированы данные послеоперационной коронарошунтографии 74-х пациентов, которым выполнена реваскуляризация миокарда: I группа - методом изолированного КШ (n=28), II группа - КШ, дополненного методом ЮрЛеон II (n=24) и III группа - КШ, дополненного методом ЮрЛеон III (n=22) от 12 до 36 мес. после оперативного вмешательства (Рисунок 5.1.1).



Рисунок 5.1.1 – Модель исследования коронарошунтографии и динамики перфузии миокарда.

Всего выполнено 169 шунтов. Было проведено артериальное шунтирование, в рамках которого была выполнена реваскуляризация передней межжелудочковой артерии левой внутренней грудной артерией (74 аутоартериальных шунта), а также аутовенозное шунтирование правой коронарной артерии (60 аутовенозных шунтов) и огибающей ветви левой коронарной артерии (62 аутовенозных шунта),

где в качестве кондуитов использовались большие подкожные вены. Шунтирование выполнялось без Y-образных конструкций и секвенциальных анастомозов в условиях ИК (Рисунок 5.1.2).

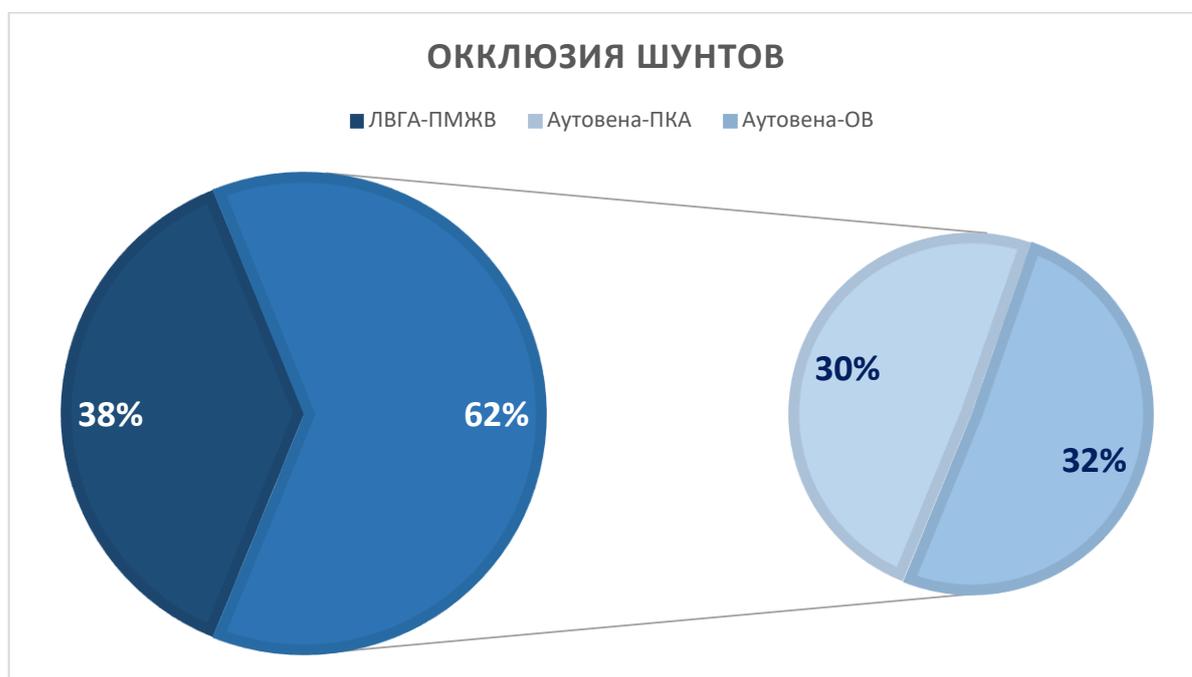


Рисунок 5.1.2 – Распределение выполненных шунтов.

При ревизии шунтов все аутоартериальные кондуиты ($n = 74$) функционировали адекватно. Всего было сформировано 122 аутовенозных кондуитов: в группе I - 47 (38,5%) шунтов, в группе II - 45 (36,8%) шунтов, в группе III - 29 (24,7%) шунтов. Из всех сформированных аутовенозных кондуитов произошла окклюзия 44 (36%) шунтов: в группе I - 17 шунтов, в группе II - 15 шунтов и в группе III - 12 шунтов. Полученные результаты сопоставимы с имеющимися данными литературы [84;163]. При дальнейшем исследовании из 122 аутовенозных кондуитов к ПКА не контрастировались 26 шунтов (21%), из них в группе I - 10 шунтов, в группе II - 9 шунтов, в группе III 7 шунтов, к ОВ не функционировали 18 шунтов (14,7%), из них в группе I - 7 шунтов, в группе II - 6 шунтов, в группе III 5 шунтов. При анализе отношения окклюзированных шунтов ПКА к количеству пациентов внутри групп значимой разницы выявлено не было: в группе I - 35%, в группе II - 37,5%, в группе III - 31,8%. При дальнейшем исследовании при анализе отношения окклюзированных к выполненным шунтам к ПКА внутри групп разницы не выявлено: в группе I - 43,4%, в группе II - 42,8%,

в группе III - 43,7%. Однако при анализе отношения окклюзированных к выполненным шунтам к ОВ: в группе I - 28%, в группе II - 25%, в группе III - 38% (Таблица. 5.1.1). В группе III процент окклюзированных аутовенозных шунтов к выполненным шунтам к ОВ был выше, что связано с меньшим количеством шунтов сформированных к ОВ (16 шунтов) и меньшему индексу реваскуляризации (ИР) - 2,3, по сравнению с группой I ИР - 2,7 и группой II ИР - 2,8. При анализе отношения окклюзированных шунтов к ОВ и количеству пациентов внутри групп разницы выявлено не было: в группе I - 25%, в группе II - 25%, в группе III - 23%. При общей оценке результатов коронарошунтографии, несмотря на значимое меньшее количество шунтов, в III группе статистически значимой разницы в количестве окклюзированных шунтов между группами выявлено не было (ПКА I-II-III $p=0,432$, ОВ I-II-III $p=0,128$, критерий хи квадрат Пирсона). Стоит отметить, что у пациентов III группы применялся гибридный подход лечения и в дальнейшем при необходимости в плановом порядке выполнялось ЧКВ.

Таблица 5.1.1 – Окклюзия коронарных шунтов при КШГ

	I группа (n=28)	II группа (n=24)	III группа (n=22)	p (I-II-III) критерий Краскела- Уоллиса
Индекс реваскуляризации	2,7	2,8	2,3	<0,05
Шунты				p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
Окклюзия ПКА (n)	10	9	7	0,432
Окклюзия ОВ (n)	7	6	5	0,128
Всего ПКА (n)	23	21	16	<0,05
Всего ОВ (n)	25	24	13	<0,05
Всего вен. шунтов (n)	47	45	29	<0,05
Всего шунтов (n)	76	69	51	<0,05
(Отношение шунтов) x 100%				

Всего вен. шунтов/ всего шунтов	61,8	65,2	56,8
ПКА(оккл.)/всего пациентов (%)	35	37,5	31,8
ПКА(оккл.)/всего ПКА (%)	43,4	42,8	43,7
ПКА(оккл.)/всего вен. шунов (%)	21,2	20	24,1
ПКА(оккл.)/всего шунов (%)	13	13	13,7
ОВ(оккл.)/всего пациентов (%)	25	25	23
ОВ(оккл.)/всего ОВ (%)	28	25	38
ОВ(оккл.)/всего вен. шунов (%)	14,9	13,3	17
ОВ(оккл.)/всего шунов (%)	9	8,7	9,8

**Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$*

Стоит отметить, что у пациентов II и III групп при контрастировании наблюдались многочисленные экстракардиальные анастомозы ВГА и аорты. Эти анастомозы включали в себя сосудистые ветви, проникающие в эпикард, а также отдельные коллатерали и сосудистые сети, прорастающие из жировых лоскутов и части перикарда (Рисунок 5.1.3).

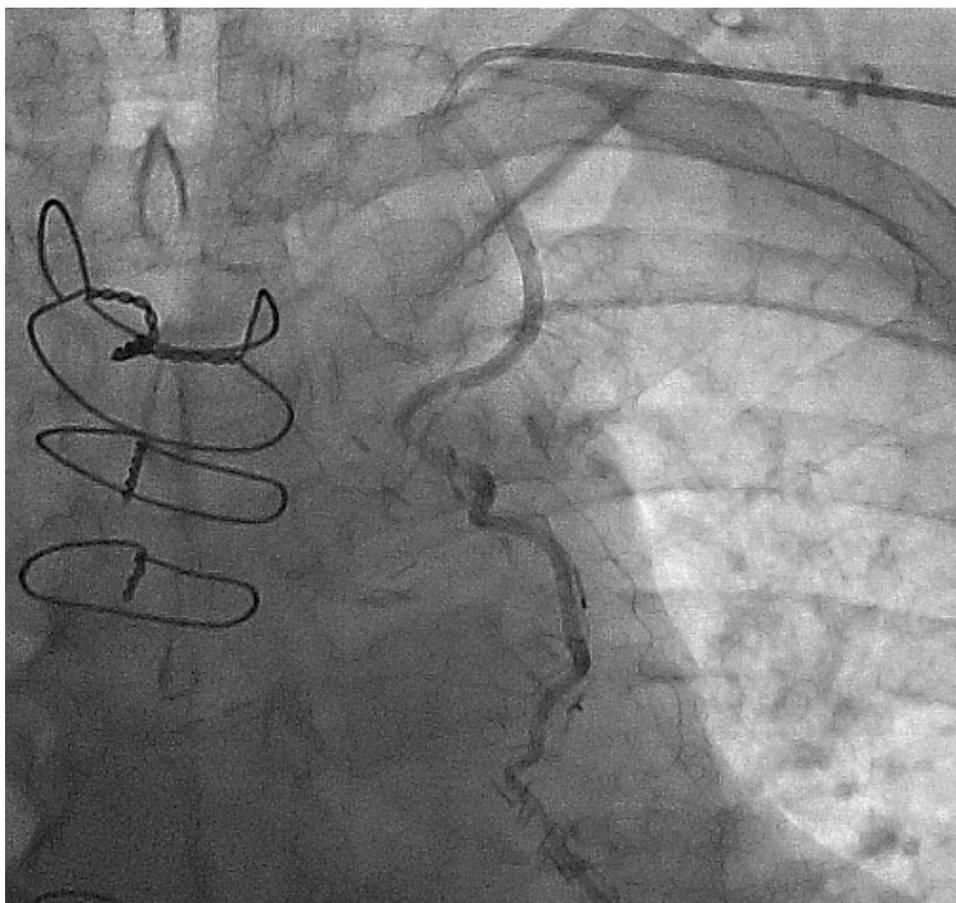


Рисунок 5.1.3 – Экстракардиальные анастомозы из левой ВГА.

В I группе источников дополнительного экстракардиального кровоснабжения выявлено в меньшей степени, только в 5% наблюдений. В каждом случае сосудистая архитектура была индивидуальна. Согласно результатам предыдущих исследований [43] выделены мелкие (диаметр менее 0,1 мм), средние (диаметр 0,1–0,5 мм) и крупные (диаметр более 0,5 мм) ветви. В связи с отсутствием стратификации и по количеству коллатералей, их расположению и частоте встречаемости статистический анализ не проводился.

5.2. Динамика перфузии миокарда у пациентов с нефункционирующими шунтами после изолированного КШ

Проведено сравнение результатов сцинтиграфии в отдаленном послеоперационном периоде (24-36 месяцев) у пациентов, прошедших изолированное КШ без окклюзии шунтов (группа I), и у пациентов с дисфункцией кондуита (группа II), использовался суммарный количественный показатель нарушения перфузии в покое – SRS (баллы), суммарный количественный

показатель нарушения регионального систолического утолщения – STS (баллы) и объём гибернированного миокарда. Обнаружены статистически значимые различия (Таблица 5.2.1).

Таблица 5.2.1. Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ без окклюзии шунтов (группа I; n=13) и пациентов с дисфункцией кондукта (группа II; n=15), Me[Q1-Q3]

Параметры	I группа (n=13)	II группа (n=15)	p критерий Манна – Уитни
SRS (баллы)	9[6-12]	15[12-18]	<0,05
STS (баллы)	12[9-15]	18[12-22]	<0,05
Объёма гибернированного миокарда (%)	11[7-16]	16[13-20]	<0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

В группе I с функционирующими шунтами показатель SRS статистически значимо лучше, чем в группе II с окклюзированными шунтами: 9[6-12] баллов и 15[12-18] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Анализируя показатели STS прослеживается аналогичная тенденция, в группе I результат ниже, чем в группе II: 12[9-15] баллов и 18[12-22] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Объём гибернированного миокарда в отдаленный период времени в группе I так же был ниже, сравнивая с группой II: 11[7-16] % и 16[13-20] % ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Исходя из этих результатов, можно сделать логичный вывод, что перфузия в областях с функционирующими кондуктами более эффективна и имеет меньше нарушений, чем в зонах с окклюзированными шунтами (Рисунок 5.2.1).



Рисунок 5.2.1 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ без и с окклюзией шунтов.

I клинический пример: изолированное КШ

Пациент А, 68 лет поступил в отделение сердечно-сосудистой хирургии НМХЦ им. Н.И. Пирогова с жалобами на давящие боли за грудиной при незначительной нагрузке (подъеме на 1 этаж, ходьба 100 метров), купирующиеся в покое. В анамнезе артериальная гипертензия на протяжении 20 лет с максимальным подъемом АД до 190 и 100 mm Hg. Боли за грудиной появились в течение последних 2-х лет, в то же время был госпитализирован в кардиологическое отделение, где выявлено многососудистое поражение, от операции отказался. В настоящее время ухудшение состояния: снижение толерантности к физической нагрузке (боли появлялись при подъеме на 1 этаж, при ходьбе на расстояние 100 метров), увеличение интенсивности и продолжительности боли за грудиной. По данным коронарографии, проведенной в областной больнице по месту жительства, принято решение о выполнении хирургической реваскуляризации миокарда. Консультирован кардиохирургам. Госпитализирован для решения вопроса об оперативном вмешательстве.

Коронарография: тип коронарного кровоснабжения: правый. Стеноз ствола ЛКА 50%, ПМЖВ – диффузно изменена, стенозы до 80%, ВТК – диффузно атеросклеротически изменена, стенозы до 85%, ДА – стеноз 60%, ПКА – диффузно атеросклеротически изменена, стенозы до 80% (Рисунок 5.2.2).

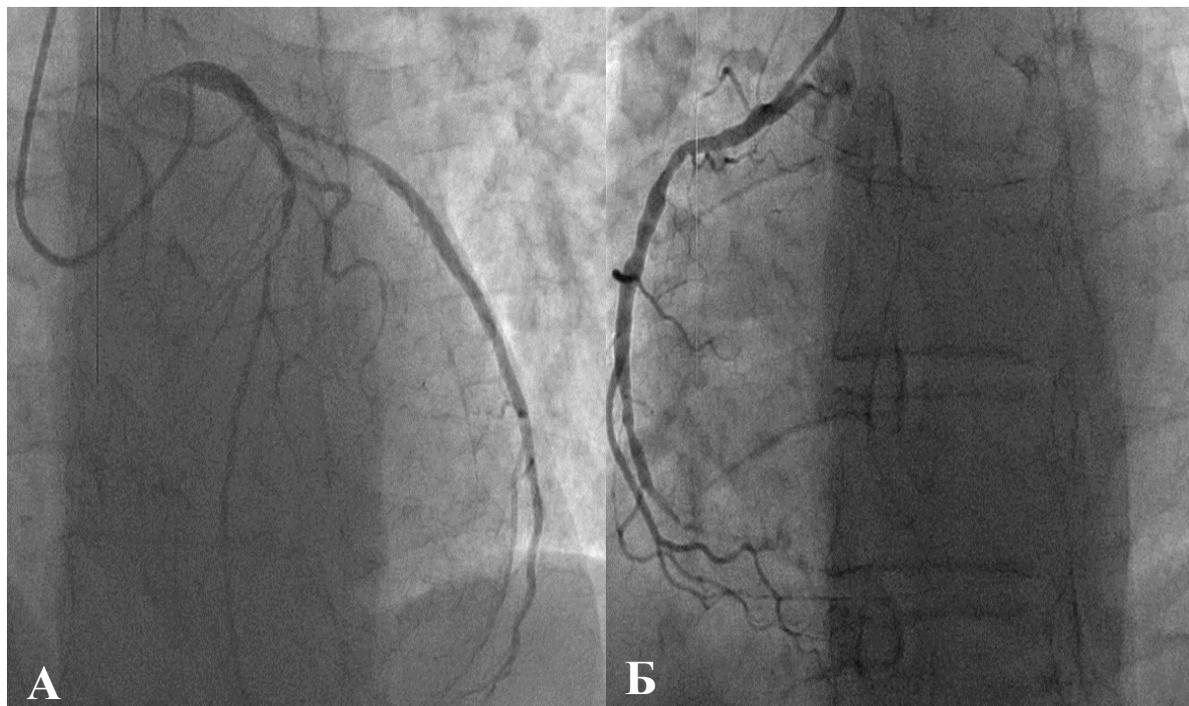


Рисунок 5.2.2 – Коронарография пациента А. 68 лет. А- бассейн ЛКА; Б - бассейн ПКА.

Синхро-ОФЭКТ до операции: сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области задней, задне-боковой стенок (частично все уровни). Общая зона поражения 20 - 25%. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ - 46%. Признаки снижения регионального систолического в зоне локальной гипоперфузии (Рисунок 5.2.3).

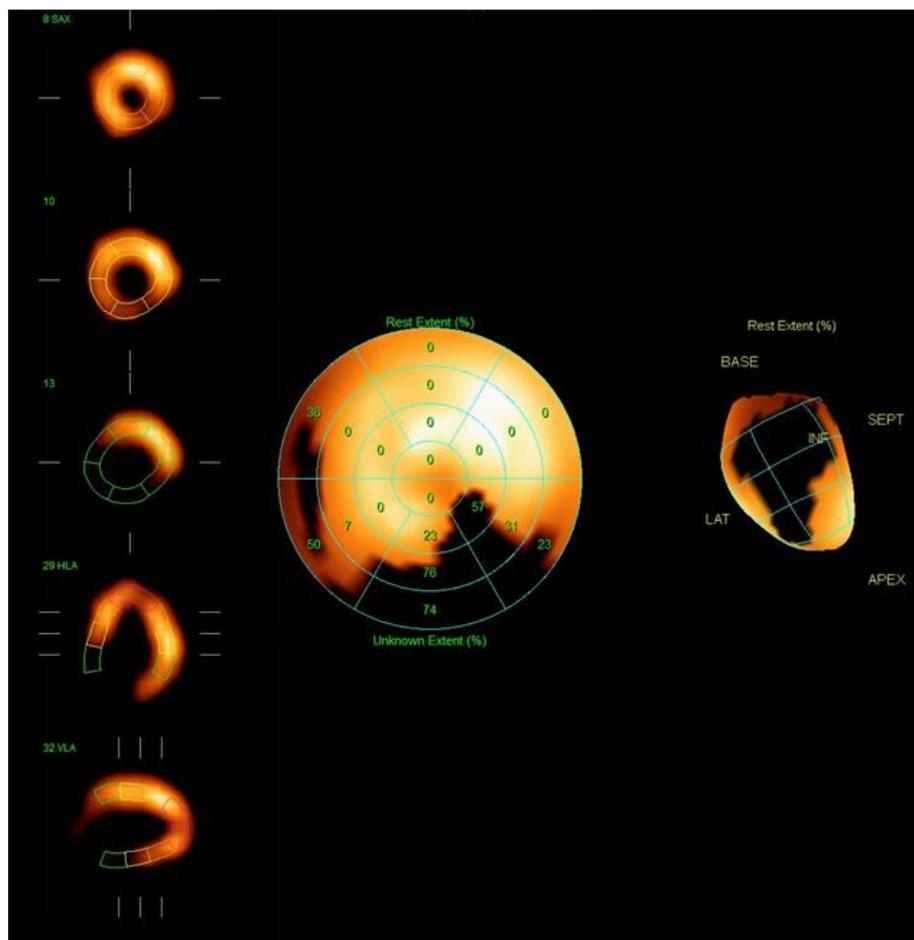


Рисунок 5.2.3 – Данные синхро-ОФЭКТ пациента А. (68 лет) до реваскуляризации.

Эхокардиографическое исследование до операции: КДО - 160 мл, КСО - 88 мл, УО - 72 мл, ФВ - 46%, МЖП - 1,1 см, ЗСЛЖ - 1,3 см, размер корня аорты - 3.5 см, диастолический размер ПЖ - 2,9 см, диастолический размер ЛП - 4,2 см, размеры левого предсердия - 88 мл, размеры правого предсердия - 54 мл, толщина свободной стенки ПЖ - 0,5 см, диаметр ствола ЛА - 2,2 см. Акинез циркулярно-верхушечных сегментов, гипо-акинез средних сегментов МЖП и передней стенки ЛЖ. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ снижена. Гемодинамически значимой патологии на митральном, трикуспидальном и легочном клапанах не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36: в дооперационном периоде при оценке качества жизни основные показатели были на низком уровне; суммарный показатель общего физического благополучия составил 26,9 баллов (максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия - 44,6 (максимально – 100 баллов).

На основании жалоб, анамнеза, данных обследования был поставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: ИБС: Стабильная стенокардия III ФК. ПИКС н/д. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (Стеноз ствола ЛКА 50%, ПМЖВ – диффузно изменена, стенозы до 80%, ВТК – диффузно атеросклеротически изменена, стенозы до 85%, ДА – стеноз 60%, ПКА – диффузно атеросклеротически изменена, стенозы до 80%, тип коронарного кровоснабжения: правый).

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадии, риск 4.

Осложнения: ХСН IIА стадии, ФК II по NYHA.

Сопутствующие: Атеросклероз брахиоцефальных сосудов без гемодинамически значимых стенозов, атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов.

Выполнена операция: аортокоронарное аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ, аутоартериальное шунтирование ПМЖВ левой внутренней грудной артерией в условиях ИК, нормотермии, холодовой кровяной кардиopleгии. Интраоперационно при ревизии ЗМЖВ отмечается диффузное атеросклеротическое поражение артерии, с техническими сложностями найдена зона для шунтирования. Время ИК 52 мин., время пережатия аорты 40 мин, объем кровопотери интраоперационно 980 мл, в послеоперационном периоде за первые сутки по дренажам 526 мл. серозно-геморрагического отделяемого.

Коронароангиошунтография через 38 месяцев после операции: тип коронарного кровоснабжения: правый. Маммаро-коронарное шунтирование (МКШ) к ПМЖВ: без гемодинамически значимых стенозов, по шунту контрастируется ПМЖВ. Аорто-коронарное шунтирование (АКШ) к ВТК: окклюзия шунта, не контрастируется. АКШ к ЗМЖВ: окклюзия шунта, не контрастируется (Рисунок 5.2.4).

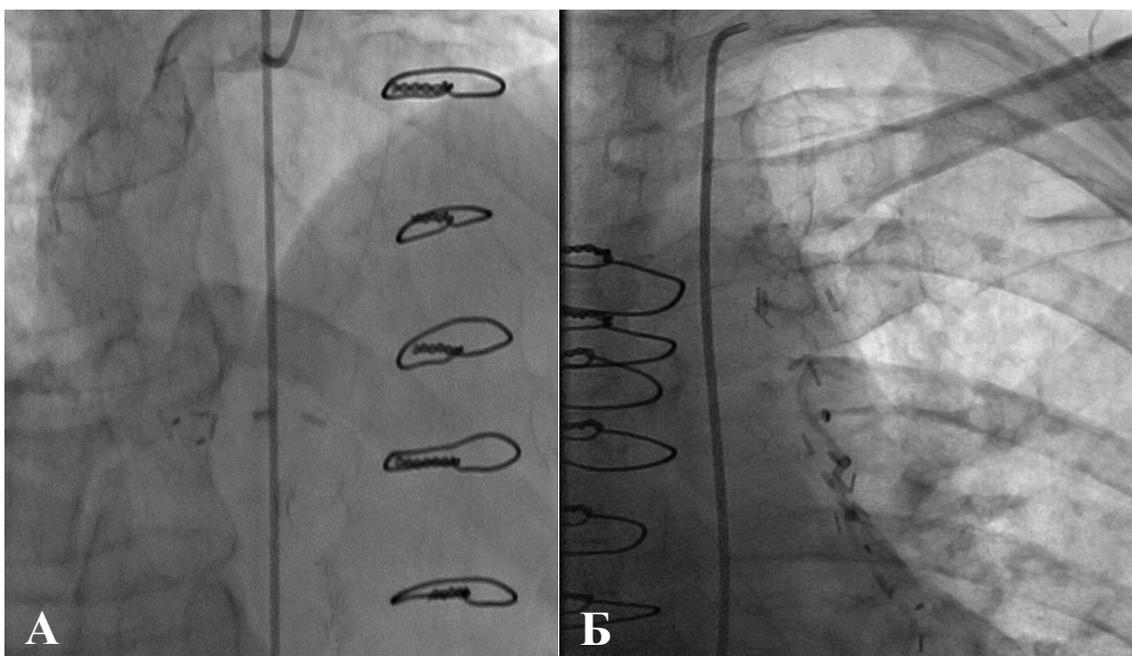


Рисунок 5.2.4 – Данные коронарошунтографии пациента А. (71 года) после реваскуляризации (38 месяцев). А – тромбоз аутовенозного шунта к ЗМЖВ; Б – проходимая ЛВГА.

Синхро-ОФЭКТ через 38 месяцев после операции: сцинтиграфические признаки изменений в области верхушки, передней стенки, МЖП (верхушечные и средние сегменты), а также в области задней стенки (частично базальные и средние сегменты) с распространением на задне-боковую стенку ЛЖ.

Общая зона поражения 28 %. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 44 %. Признаки снижения регионального систолического в зоне локальной гипоперфузии (Рисунок 5.2.5).

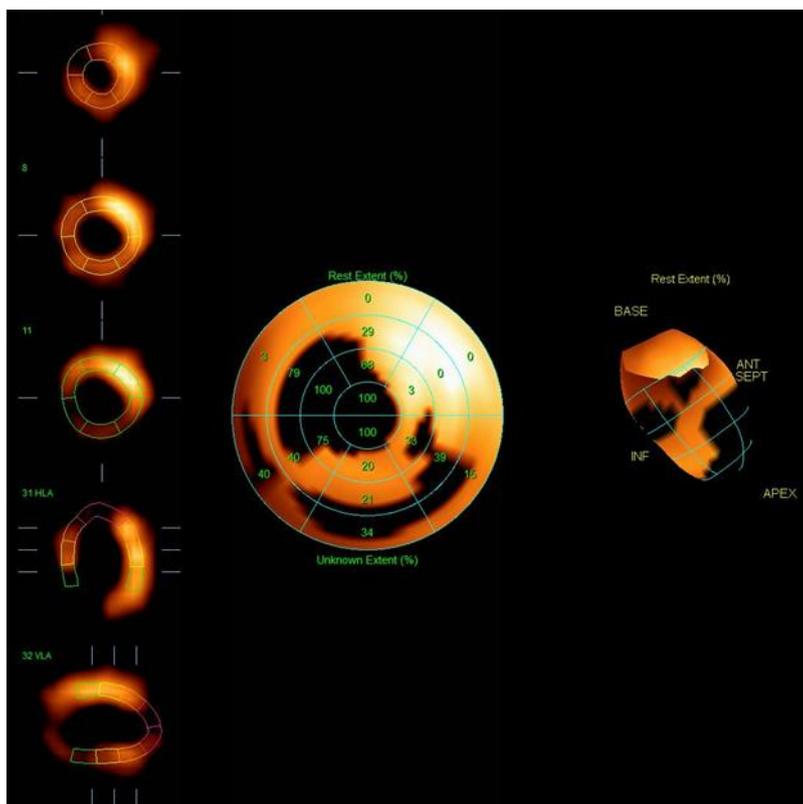


Рисунок 5.2.5 – Данные синхро-ОФЭКТ пациента А. (71 года) после реваскуляризации (38 месяцев). Синхро-ОФЭКТ в покое, появление дефекта перфузии в области верхушки, передней стенки, МЖП (верхушечные и средние сегменты).

Эхокардиография через 38 месяцев после операции: КДО - 155 мл, КСО - 86 мл, УО - 69 мл, ФВ - 48 %, МЖП - 1,3 см, ЗСЛЖ - 1,4 см, размер корня аорты - 3.5 см, диастолический размер ПЖ - 2,5 см, диастолический размер ЛП - 4,3 см, размеры левого предсердия - 86 мл, размеры правого предсердия - 54 мл, толщина свободной стенки ПЖ - 0,5 см, диаметр ствола ЛА - 2,1 см. Акинез верхушечных сегментов, гипокинез средних сегментов МЖП, передне-боковой и задне-боковой стенке. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ снижена. Гемодинамически значимой патологии на митральном, трикуспидальном и легочном клапанах не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36 через 38 месяцев после операции: в сравнении с дооперационным периодом произошло значимое увеличение основных показателей качества жизни. Суммарный показатель общего физического благополучия увеличился с 26,9 до 48,3 (максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия: с 44,6 до 47,57 (максимально – 100 баллов) (Рисунок 5.2.6).

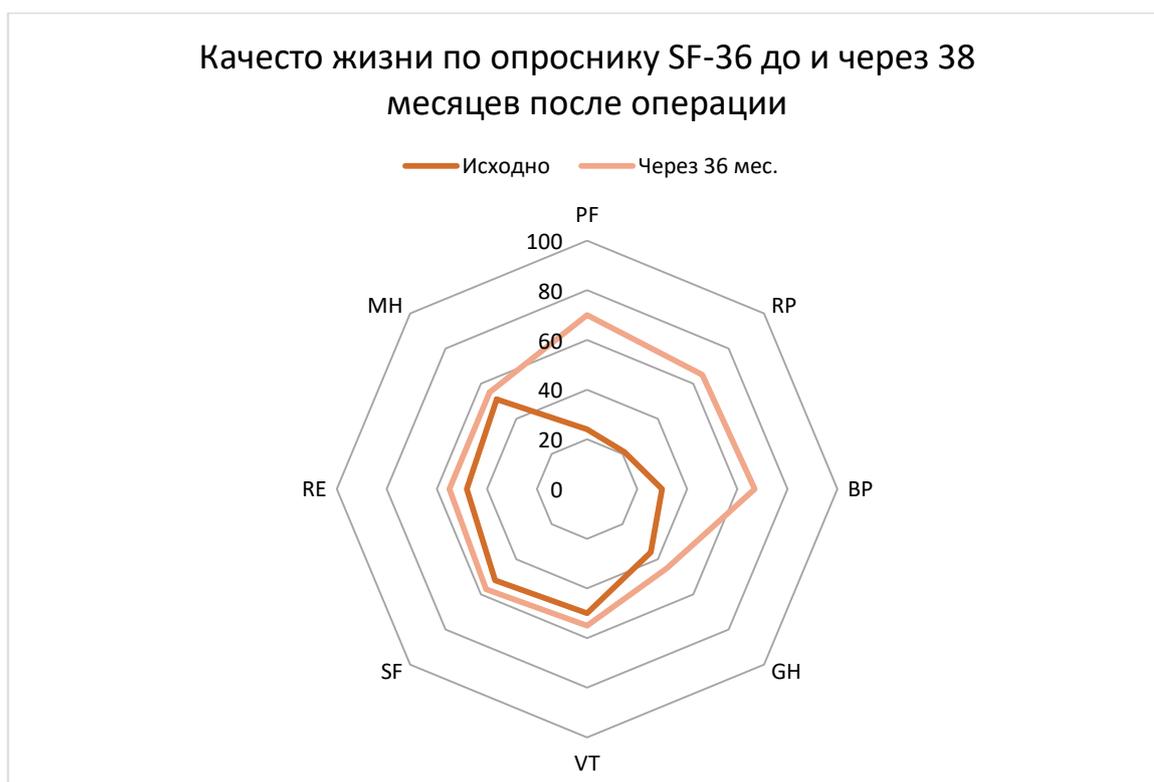


Рисунок 5.2.6 – Показатели качества жизни до операции и через 38 месяцев после операции. PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – боль; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье.

Представленное клиническое наблюдение демонстрирует особенности течения послеоперационного периода после хирургической реваскуляризации у пациентки с диффузным дистальным поражением коронарного русла, произошла окклюзия аутовенозных шунтов. Недостаточное коллатеральное кровоснабжение, особенно у пациентов с диффузным дистальным поражением коронарного русла, увеличивает риск неудовлетворительных результатов хирургического лечения.

5.3. Динамика перфузии миокарда у пациентов с нефункционирующими шунтами после КШ дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда (ЮрЛеон II и ЮрЛеон III)

Было проведено сравнение результатов сцинтиграфии в отдаленном послеоперационном периоде (24-36 месяцев) у пациентов, КШ было дополнено методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III без окклюзии шунтов (группа I), и у

пациентов с дисфункцией кондуита (группа II), использовались показатели SRS (баллы), STS (баллы) и объём гибернированного миокарда.

У пациентов КШ дополненное методикой ЮрЛеон II в группе I с функционирующими шунтами показатель SRS статистически значимо лучше, чем в группе II с окклюзированными шунтами: 4[2-8] баллов и 8 [5-13] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney) (Рисунок 5.4). Результаты STS схожи с предыдущим показателем, в группе I результат ниже, чем в группе II: 8[6-12] баллов и 18[11-15] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Объём гибернированного миокарда в отдаленный период времени в группе I так же был ниже, сравнивая с группой II: 4[2-8] % и 8[4-12] % ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney) (Таблица 5.3.1), (Рисунок 5.3.1).

Таблица 5.3.1 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ+ЮрЛеон II безокклюзии шунтов (группа I; n=10) и с дисфункцией кондуита (группа II; n=14), Me[Q1-Q3]

Параметры	I группа (n=10)	II группа (n=14)	p критерий Манна – Уитни
SRS (баллы)	4[2-8]	8[5-13]	<0,05
STS (баллы)	8[6-12]	11[8-15]	<0,05
Объёма гибернированного миокарда (%)	4[2-8]	8[4-12]	<0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

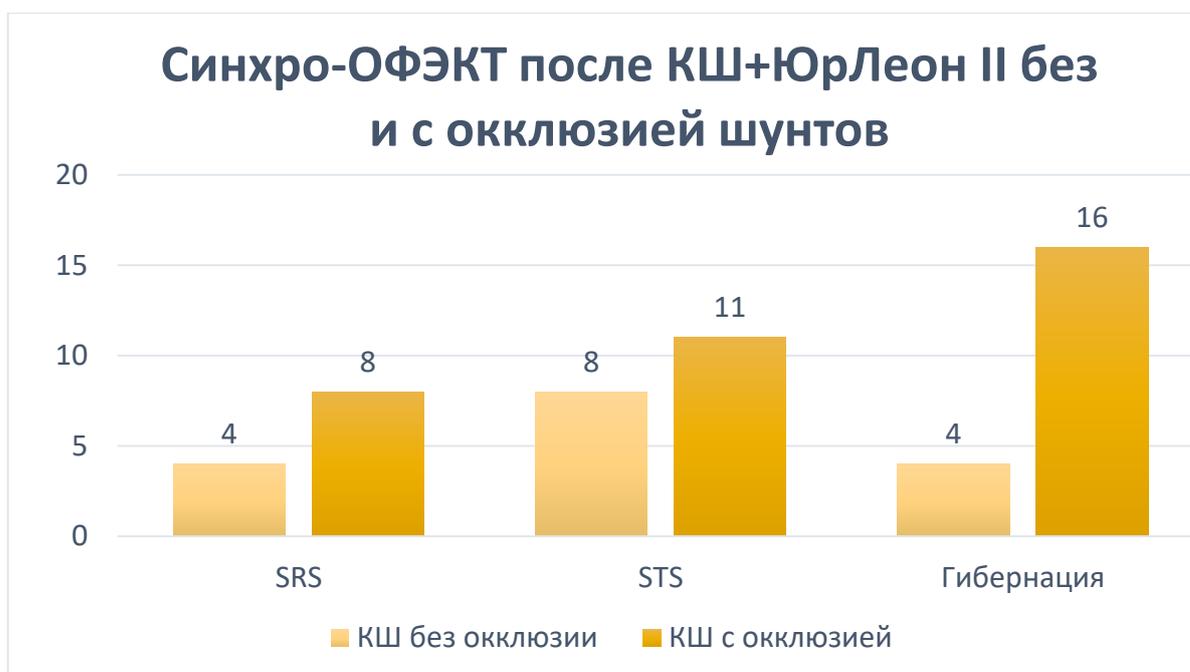


Рисунок 5.3.1. Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ в сочетании с методикой ЮрЛеон II без и с окклюзией шунтов.

У пациентов КШ дополненной методикой ЮрЛеон III в группе I с функционирующими шунтами показатель SRS статистически значимо лучше, чем в группе II с окклюзированными шунтами: 6[3-10] баллов и 9[7-12] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney) (Рисунок 5.5). Результаты STS схожи с предыдущим показателем, в группе I результат ниже, чем в группе II: 7[4-12] баллов и 10[8-14] баллов ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Объем гибернированного миокарда в отдаленный период времени в группе I так же был ниже, сравнивая с группой II: 3[2-5] % и 7[4-10] % ($p < 0,05$, критерий Mann-Whitney). Исходя из этих результатов, можно сделать вывод, что несмотря на методику стимулирующую экстракардиальное кровообращение, перфузия миокарда в группах с функционирующими кондуитами более эффективна, чем в группах с окклюзированными шунтами (Таблица 5.3.2), (Рисунок 5.3.2).

Таблица 5.3.2 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ+ЮрЛеон III безокклюзии шунтов (группа I; n=10) и с дисфункцией кондуита (группа II; n=12), Me[Q1-Q3]

Параметры	I группа (n=10)	II группа (n=12)	p критерий Манна – Уитни
SRS (баллы)	6[3-10]	9[7-12]	<0,05

STS (баллы)	7[4-12]	10[8-14]	<0,05
Объёма гибернированного миокарда (%)	3[2-5]	7[4-10]	<0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$



Рисунок 5.3.2 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ пациентов после КШ в сочетании с методикой ЮрЛеон III без и с окклюзией шунтов.

Исходя из предыдущих результатов вызывает интерес пациенты с окклюзированными шунтами. Был проведен анализ результатов сцинтиграфии в отдаленном послеоперационном периоде (24-36 месяцев) у пациентов, прошедших изолированное КШ с дисфункцией кондуита (группа I) и у пациентов, КШ было дополнено методикой ЮрЛеон II (группа II) и ЮрЛеон III (группа III) с дисфункцией кондуита, использовались показатели SRS (баллы), STS (баллы) и объём гибернированного миокарда. Обнаружены статистически значимые различия (Таблица 5.3.3).

Таблица 5.3.3 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ у больных с дисфункцией кондуита после КШ (группа I; n=15) и КШ, дополненного методом ЮрЛеон II (группа II; n=14) и ЮрЛеон III (группа III; n=12), Me[Q1-Q3]

Параметры	I группа (n=15)	II группа (n=14)	III группа (n=12)	р критерий Краскела-
-----------	-----------------	------------------	-------------------	----------------------

				Уоллиса
SRS (баллы)	15[12-18]	8[5-13]	9[7-12]	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,198 I-III <0,05
STS (баллы)	17[12-22]	11[8-15]	10[8-14]	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,315 I-III <0,05
Объёма гибернированного миокарда (%)	16[13-20]	8[4-12]	7[4-10]	I-II-III <0,05 I-II <0,05 II-III 0,064 I-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

У пациентов КШ дополненное методикой ЮрЛеон II (группа II) и ЮрЛеон III (группа III) с окклюзированными шунтами выявлено статистически значимое превосходство показателя SRS 8[5-13] баллов и 9[7-12] баллов в сравнении с пациентами, прошедших изолированное КШ и с дисфункцией кондуита (группа I) 15[12-18] баллов ($I-II-III < 0,05$, $I-II < 0,05$, $II-III 0,198$, $I-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Результаты STS так же хуже в группе I 17[12-22] баллов, чем в группе II 11[8-15] баллов и группе III 10[8-14] баллов ($I-II-III < 0,05$, $I-II < 0,05$, $II-III 0,315$, $I-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Объем гибернированного миокарда в отдаленный период времени в группе I 16[13-20]% был ниже, сравнивая с группой II 8[4-12]% и группой III 7[4-10]% ($I-II-III < 0,05$, $I-II < 0,05$, $II-III 0,064$, $I-III < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса) (Рисунок 5.3.3).



Рисунок 5.3.3 – Сравнение данных синхро-ОФЭКТ у пациентов с окклюзией шунтов из всех групп.

В группах пациентов у которых КШ было дополнено методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III несмотря на окклюзированные шунты показатели перфузии, систолического утолщения миокарда статистически значимо лучше и объём гибернированного ниже, чем в группе с дисфункцией кондуита и изолированным КШ. Это может свидетельствовать о наличии экстракардиального кровоснабжения в виде множественных мелких сосудистых сетей из внесердечных источников, которое позволяет сохранить коронарную перфузию и сократительную способность миокарда в отдаленный промежуток времени.

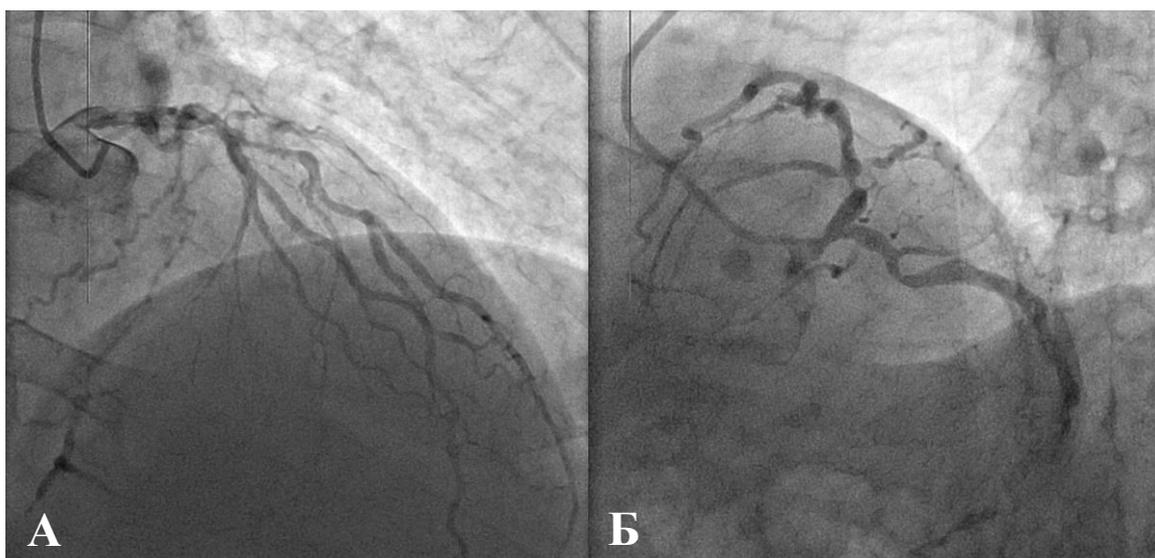
II клинический пример: КШ, дополненное методикой ЮрЛеон II

Пациент Б. 65 лет, поступил в НМХЦ им. Пирогова с жалобами на боль в поясничном отделе позвоночника, усиливающуюся при смене положения тела. Госпитализирован в нейрохирургическое отделение. Из анамнеза пациента установлено, что страдает артериальной гипертензией более 25 лет, максимальные значения 200/100 мм рт. ст., адаптирован к уровням артериального давления 140/90 мм рт. ст., сахарный диабет 2 типа, медикаментозно компенсирован. За последний год отмечается снижение толерантности к физической нагрузке, за последние шесть месяцев наблюдались эпизоды одышки

и загрудинных болей при незначительной физической активности, которая стихает в состоянии покоя.

При обследовании выполнена ЭхоКГ, выявлены зоны гипокинеза, рекомендовано проведение дообследования. Консультирован кардиологом, эндокринологом. Выполнена коронарография: выявлено многососудистое поражение коронарных. По результатам проведенных обследований проведен консилиум в составе нейрохирурга, кардиолога, анестезиолога, сердечно-сосудистого хирурга, с учетом выявленных гемодинамически значимых стенозов коронарных артерий, отсутствием экстренных показаний для проведения стабилизирующей операции на позвоночнике, показано первым этапом проведение операции по реваскуляризации миокарда. На фоне проводимой терапии положительная динамика - уменьшилась выраженность болевого, мышечно-тонического синдромов на позвоночнике, гемодинамика стабильная. Госпитализирован в отделение сердечно-сосудистой хирургии для решения вопроса об оперативном вмешательстве.

Коронарография: стеноз ствола ЛКА 65%, стеноз проксимальной трети ПМЖВ 75%, стеноз устья ДВ 80%, стеноз проксимальной трети ОВ 80%, стеноз ПКА в средней трети 85%, далее диффузно изменена, тип кровоснабжения правый (Рисунок 5.3.4).



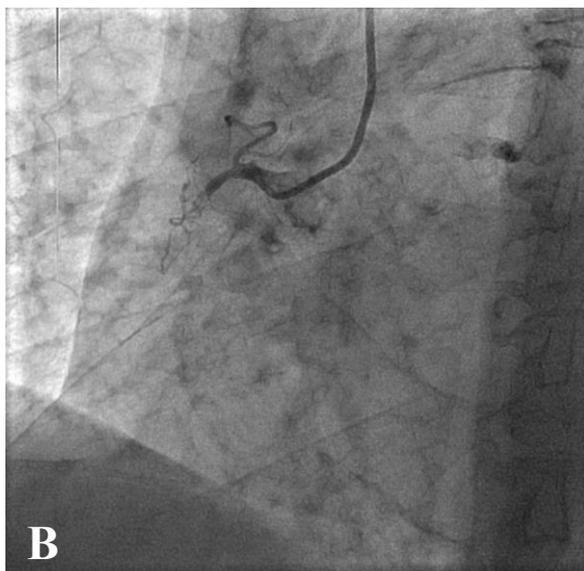


Рисунок 5.3.4 – Коронарография пациента Б. 65 лет. А,Б - бассейн ЛКА; В - бассейн ПКА.

Синхро-ОФЭКТ до операции: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области задней стенки (частично все уровни) с распространением на заднюю МЖП и прилежащие отделы верхушки ЛЖ. Зона поражения до 19 %. Убедительных данных за наличие стресс-индуцированных нарушений перфузии миокарда ЛЖ на момент исследования не получено. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 38%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области задней стенки ЛЖ (Рисунок 5.3.5).

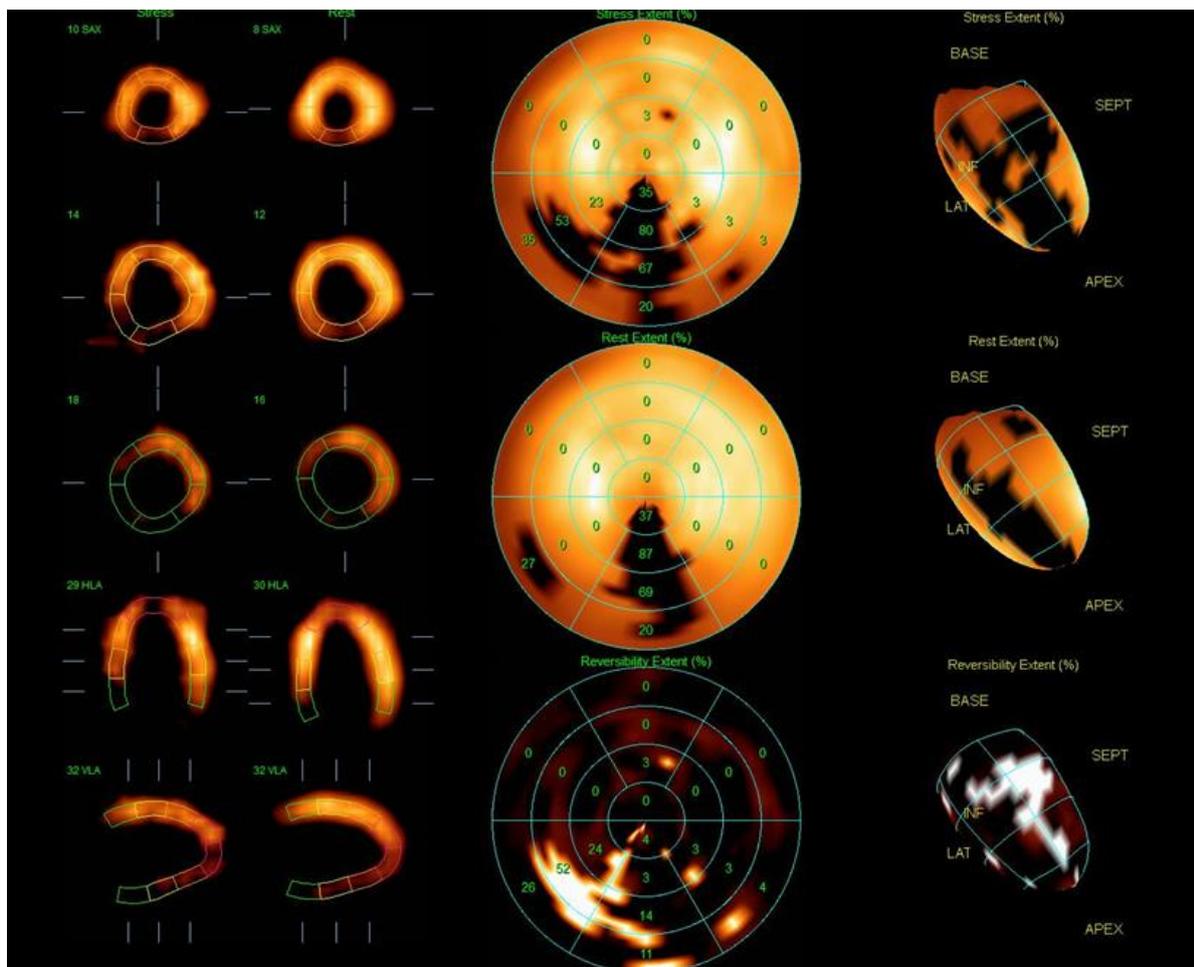


Рисунок 5.3.5 – Синхро-ОФЭКТ пациентки Б. (65 лет) до реваскуляризации.

Эхокардиографическое исследование до операции: КДО - 181 мл, КСО - 112 мл, ФВ - 40%, МЖП - 1,2 см, ЗСЛЖ - 1,2 см, размер корня аорты – 3,5 см, диастолический размер ПЖ - 2,9 см, диастолический размер ЛП – 3,8 см. Камеры сердца не расширены. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена - преимущественно диффузно (ФВ по методу Симпсон 40%). Региональная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез верхушечного и среднего сегмента заднебоковой стенки ЛЖ, гипокинез верхушки ЛЖ. Новых зон нарушения сократимости не выявлено. Асинхронное движение МЖП. Диастолическая функция ЛЖ не нарушена. Умеренно выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Признаков легочной гипертензии на момент осмотра не выявлено. Скопления жидкости в перикарде не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36: в дооперационном периоде при оценке качества жизни основные показатели были на низком уровне; суммарный показатель общего физического благополучия составил 26,4 баллов

(максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия - 48,5 (максимально – 100 баллов).

На основании жалоб, анамнеза, данных обследования был поставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: ИБС: Стабильная стенокардия III ФК. ПИКС н/д. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (Стеноз ствола ЛКА 65%, стеноз проксимальной трети ПМЖВ 75, стеноз устья ДВ 80%, стеноз проксимальной трети ОВ 80%, стеноз ПКА окклюзия, тип кровоснабжения правый).

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадии, риск 4. Сахарный диабет 2 типа.

Осложнения: ХСН IIА стадии, ФК II по NYHA.

Сопутствующие: Атеросклероз брахиоцефальных сосудов без гемодинамически значимых стенозов. Атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов. Закрытый неосложненный нестабильный компрессионно - оскольчатый перелом L3 позвонка.

Выполнена операция: аортокоронарное аутовенозное шунтирование ВТК, ЗМЖВ, аутоартериальное шунтирование ПМЖВ левой внутренней грудной артерией в условиях ИК, нормотермии, холодовой кровяной кардиopleгии дополненное методикой ЮрЛеон II. Интраоперационно при ревизии ВТК и ЗМЖВ отмечается диффузное атеросклеротическое поражение артерий, с техническими сложностями найдены зоны для шунтирования. Время ИК 82 мин., время пережатия аорты 56 мин, объем кровопотери интраоперационно 930 мл, в послеоперационном периоде за первые сутки по дренажам 224 мл. серозно-геморрагического отделяемого.

Послеоперационный период протекал с явлениями сердечной недостаточности, на фоне медикаментозной терапии отмечается улучшение самочувствия. За время госпитализации выполнена гемотрансфузия не выполнялась. Пациент выписан на 10 сутки в удовлетворительном состоянии.

Коронароангиошунтография через 36 месяцев после операции: тип коронарного кровоснабжения: правый.

МКШ к ПМЖВ: без гемодинамически значимых стенозов, по шунту контрастируется ПМЖВ.

АКШ к ВТК: окклюзия шунта, не контрастируется.

АКШ к ЗМЖВ: окклюзия шунта, не контрастируется.

Визуализируются источники экстракардиального кровообращения (Рисунок 5.3.6).

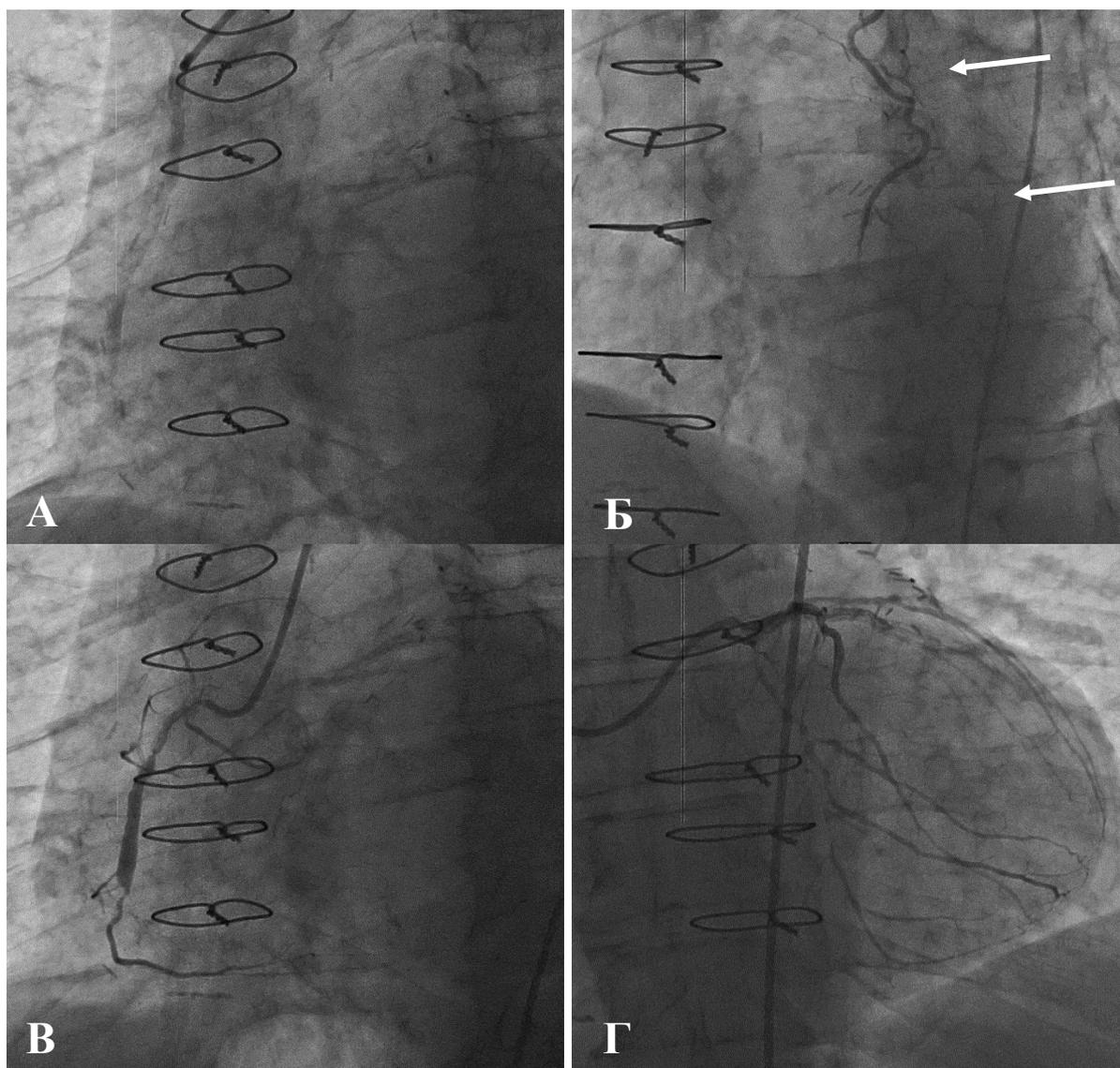


Рисунок 5.3.6 – Данные коронарошунтографии пациента Б. (68 лет) после реваскуляризации (36 месяцев). А – тромбоз аутовенозного шунта к ЗМЖВ; Б – проходимая ЛВГА с множественными экстракардиальными анастомозами; В – проекции ветвей ПКА, окклюзия ЗМЖВ; Г – проекции ветвей ЛКА, диффузное поражение коронарного русла.

Синхро-ОФЭКТ через 36 месяцев после операции: Сцинтиграфические признаки рубцовых изменений с гибернированным миокардом в области задней стенки (средние и верхушечные сегменты) с распространением на прилежащие отделы верхушки ЛЖ. Зона рубцового поражения не более 10%. Сократительная способность миокарда ЛЖ умеренно снижена: ОФВ – 49%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в области задней стенки ЛЖ. По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане уменьшения дефекта перфузии в покое и увеличения ФВ ЛЖ (восстановление гибернированного миокарда) (Рисунок 5.3.7).

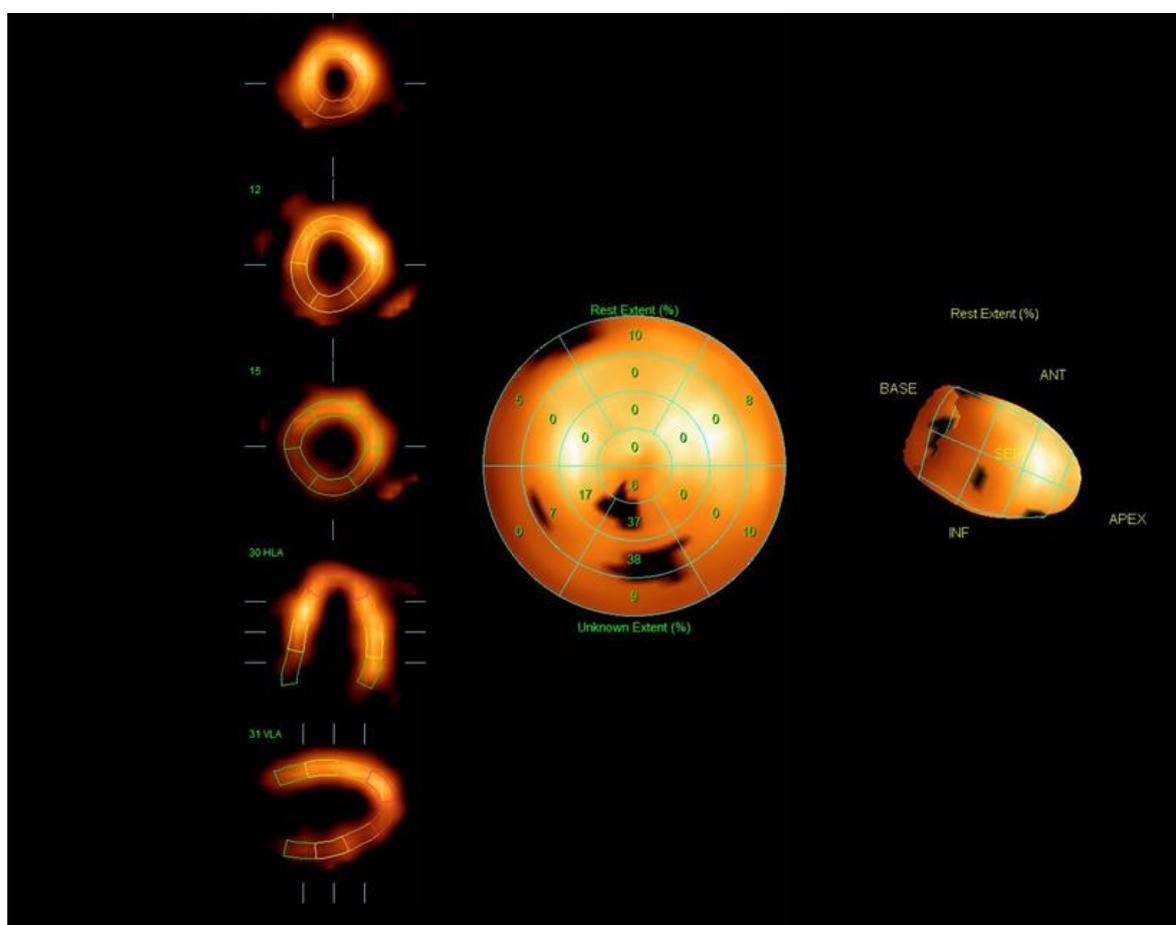


Рисунок 5.3.7 – Синхро-ОФЭКТ пациентки Б. (68 лет) после реваскуляризации (36 месяцев).

Эхокардиографическое исследование через 36 месяцев после операции: КДО - 147 мл, КСО - 71 мл, ФВ - 51%, МЖП - 1,3 см, ЗСЛЖ - 1,3 см, размер корня аорты – 3,7 см, диастолический размер ПЖ - 3,1 см, диастолический размер ЛП – 3,5 см. Аорта уплотнена, не расширена. Аортальный клапан 3-х створчатый. Трансаортальный кровоток не нарушен. Умеренное расширение левого

желудочка. Глобальная систолическая функция левого желудочка снижена (ФВ по методу Симпсон 40%). Локальная сократимость левого желудочка нарушена: миокард представляется диффузно гипокинетичным с выраженным гипокинезом/акинезом среднего и верхушечного сегментов межжелудочковой перегородки. Гемодинамически значимой патологии на митральном, трикуспидальном и легочном клапанах не выявлено. Признаков легочной гипертензии нет (расчётное СДЛА по трикуспидальной регургитации 23 мм.рт.ст., нижняя полая вена не расширена, коллабирует на вдохе более 50%). Гипертрофия ЛЖ. Скопления жидкости в перикарде не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36 через 36 месяцев после операции: в сравнении с дооперационным периодом произошло значимое увеличение основных показателей качества жизни. Суммарный показатель общего физического благополучия увеличился с 26,4 до 75,6 (максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия: с 48,5 до 70,2 (максимально – 100 баллов) (Рисунок 5.3.8).

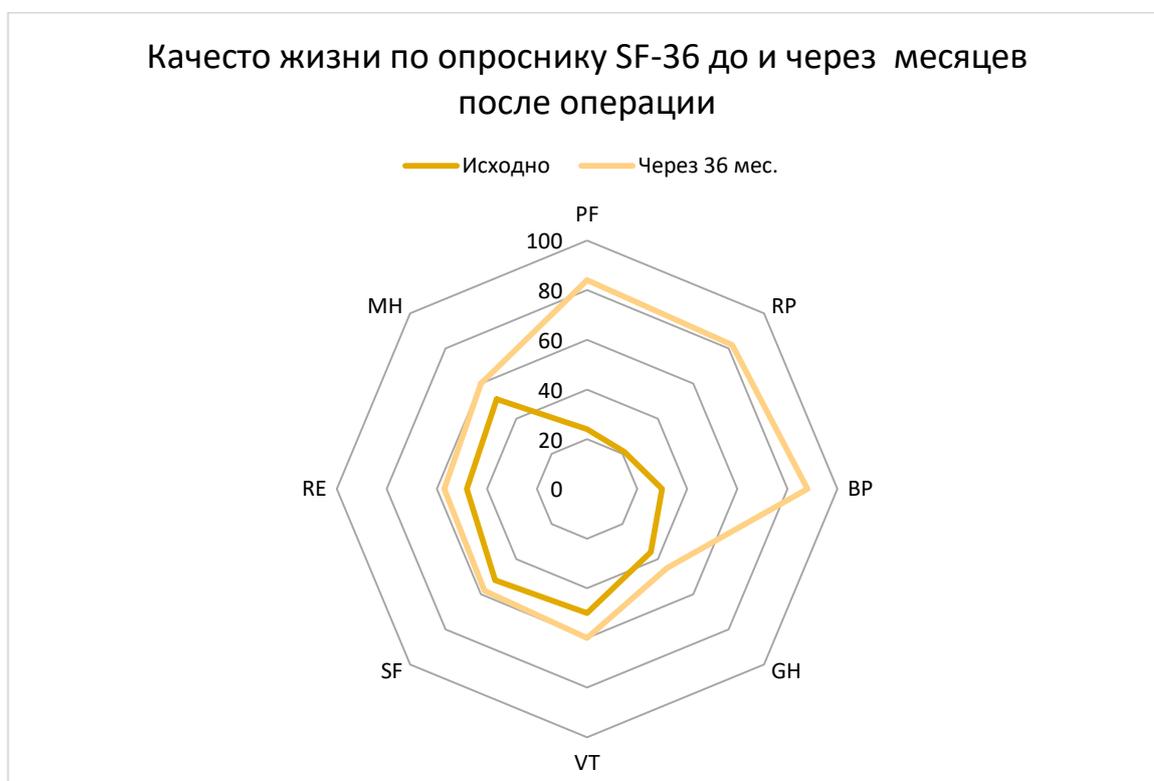


Рисунок 5.3.8. Показатели качества жизни до операции и через 36 месяцев после операции. PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – боль; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное

функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье.

Функционирование только аутоартериального шунта к ПМЖВ, тромбоз аутовенозных шунтов к ОВ и ЗМЖВ, общее улучшение клинической картины пациента (отсутствие приступов стенокардии и одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке, нормализация артериального давления, повышение работоспособности), восстановление перфузии и функции по результатам синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ и выявление экстракардиального кровоснабжения ЛЖ – все это демонстрирует результат формирования сосудистых анастомозов между коронарным руслом и окружающими тканями после доплатнения КШ методикой ЮрЛеон II.

III клинический пример: КШ, дополненное методикой ЮрЛеон III

Пациент В., 70 лет, поступил в НМХЦ им. Н.И. Пирогова с жалобами на одышку и загрудинные боли, возникающие при незначительной физической нагрузке (ходьба 100 м, подъем 1 этаж), купирующиеся в покое.

Из анамнеза пациента установлено, что длительное время отмечается повышение АД максимально до 180/100 мм.рт.ст. Ухудшение состояния, когда участились приступы болей в области сердца, появилась одышка, снизилась толерантность к физическим нагрузкам. После затяжного приступа загрудинной боли, был экстренно госпитализирован в больницу, в ходе обследования выполнена коронарография, выявившая стенозирующий атеросклероз коронарных артерий. Консультирован кардиохирургом, рекомендована операция КШ. Из сопутствующих заболеваний подагра, медикаментозно компенсирована.

Коронарография: стеноз ствола ЛКА 80%, стеноз проксимальной трети ПМЖВ 85%, стеноз средней трети ПМЖВ 75%, стеноз средней трети ДВ 60%, протяженный стеноз ОВ 80 %, стеноз ПКА в средней трети 90%, далее диффузно изменена, тип кровоснабжения правый (Рисунок 5.3.9).



Рисунок 5.3.9. Коронарография пациента В. 70 лет. А - бассейн ЛКА

Синхро-ОФЭКТ до операции: Сцинтиграфические признаки рубцовых в области задней стенки (все уровни) с распространением на заднюю МЖП и прилежащие отделы верхушки ЛЖ. Зона поражения около 25%. Гибернированный миокард в рубцовой зоне визуализируется по всем указанным сегментам, в меньшей степени в области базальных сегментов задней стенки. Сократительная способность миокарда ЛЖ снижена: ОФВ – 41%. Признаки снижения регионального систолического утолщения в зоне локальной гипоперфузии без снижения глобальной функции ЛЖ (Рисунок 5.3.10).

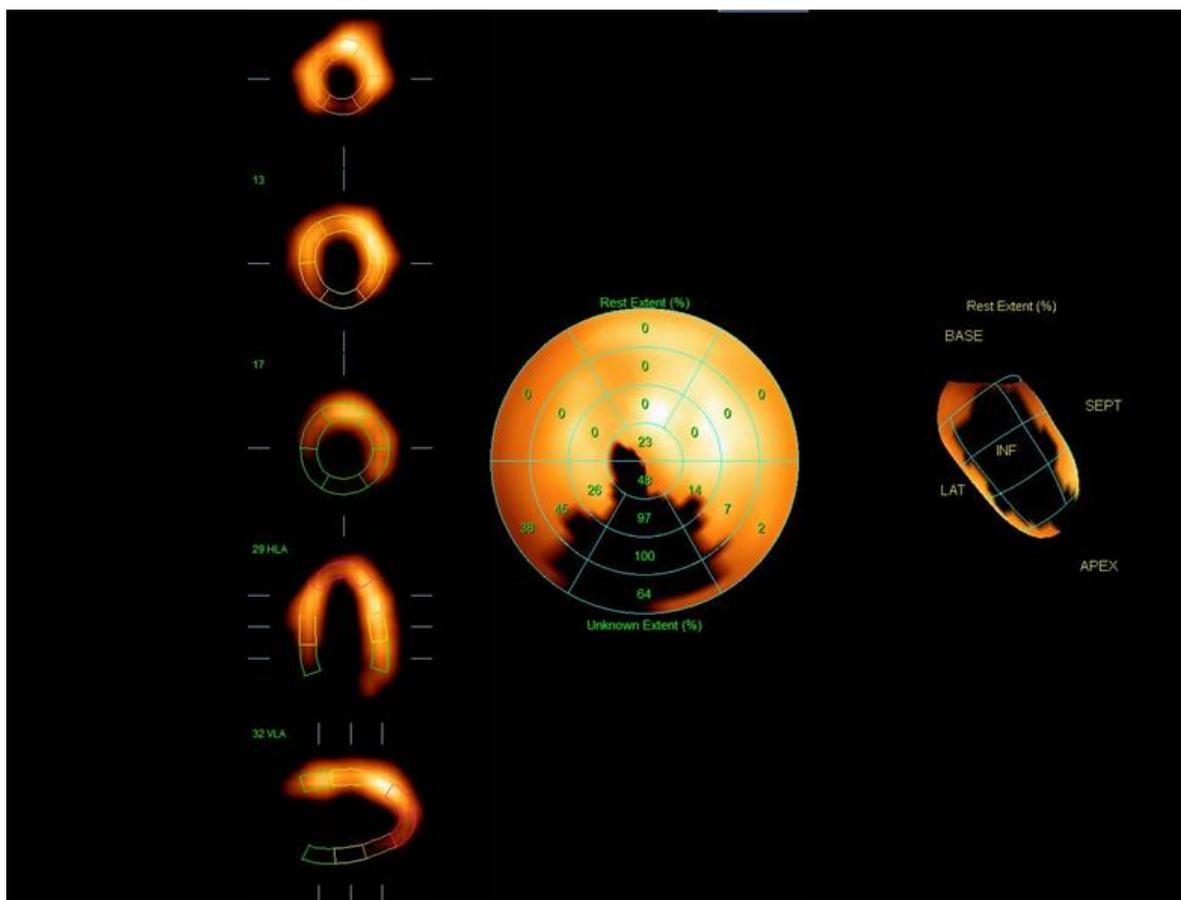


Рисунок 5.3.10 – Синхро-ОФЭКТ пациента В. (70 лет) до реваскуляризации.

Эхокардиографическое исследование до операции: КДО - 144 мл, КСО - 82 мл, УО - 62 мл, ФВ - 43%, МЖП - 1,4 см, ЗСЛЖ - 1,5 см, размер корня аорты - 4.0 см, диастолический размер ПЖ - 2,9 см, диастолический размер ЛП - 4,6 см, объём левого предсердия - 96 мл, объём правого предсердия - 55 мл. Камеры сердца расширены. Дилатация левого предсердия. Глобальная систолическая функция ЛЖ снижена. Региональная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез нижней стенки ЛЖ. Диастолическая функция ЛЖ изменена по I типу. Клапанный аппарат без значимой патологии. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Признаков легочной гипертензии на момент осмотра не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36: в дооперационном периоде при оценке качества жизни основные показатели были на низком уровне; суммарный показатель общего физического благополучия составил 28,2 баллов (максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия – 50,3 (максимально – 100 баллов).

На основании жалоб, анамнеза, данных обследования был поставлен клинический диагноз:

Основное заболевание: ИБС: Стабильная стенокардия III ФК. ПИКС н/д. Стенозирующий атеросклероз коронарных артерий (Стеноз ствола ЛКА 80%, стеноз проксимальной трети ПМЖВ 85%, стеноз средней трети ПМЖВ 75%, стеноз средней трети ДВ 60%, протяженный стеноз ОВ 80 %, стеноз ПКА в средней трети 90%, далее диффузно изменена, тип кровоснабжения правый).

Фоновое заболевание: Артериальная гипертензия III стадии, риск 4.

Осложнения: ХСН IIА стадии, ФК II по NYHA.

Сопутствующие: Атеросклероз брахиоцефальных сосудов без гемодинамически значимых стенозов. Атеросклероз артерий нижних конечностей без гемодинамически значимых стенозов. Подагра медикаментозно компенсирована. Хронический гастрит.

Выполнена операция: аортокоронарное аутовенозное шунтирование ВТК, аутоартериальное шунтирование ПМЖВ левой внутренней грудной артерией в условиях ИК, нормотермии, холодной кровяной кардиopleгии дополненное методикой ЮрЛеон III. Интраоперационно при ревизии ЗМЖВ отмечается диффузное атеросклеротическое поражение артерии, непригодна для шунтирования. С техническими сложностями выполнено аутовенозное шунтирование ВТК. Время ИК 56 мин., время пережатия аорты 32 мин, объем кровопотери интраоперационно 900 мл, в послеоперационном периоде за первые сутки по дренажам 510 мл. серозно-геморрагического отделяемого.

Послеоперационный период протекал с явлениями сердечной недостаточности, на фоне медикаментозной терапии отмечается улучшение самочувствия. За время госпитализации выполнена гемотрансфузия двух доз эритроцитарной взвеси. Пациент выписан на 10 сутки в удовлетворительном состоянии.

Коронароангиошунтография через **36** месяцев после **операции:** тип коронарного кровоснабжения: правый.

МКШ к ПМЖВ: без гемодинамически значимых стенозов, по шунту контрастируется ПМЖВ.

АКШ к ВТК: окклюзия шунта, не контрастируется.

Визуализируются источники экстракардиального кровообращения (Рисунок 5.3.11).

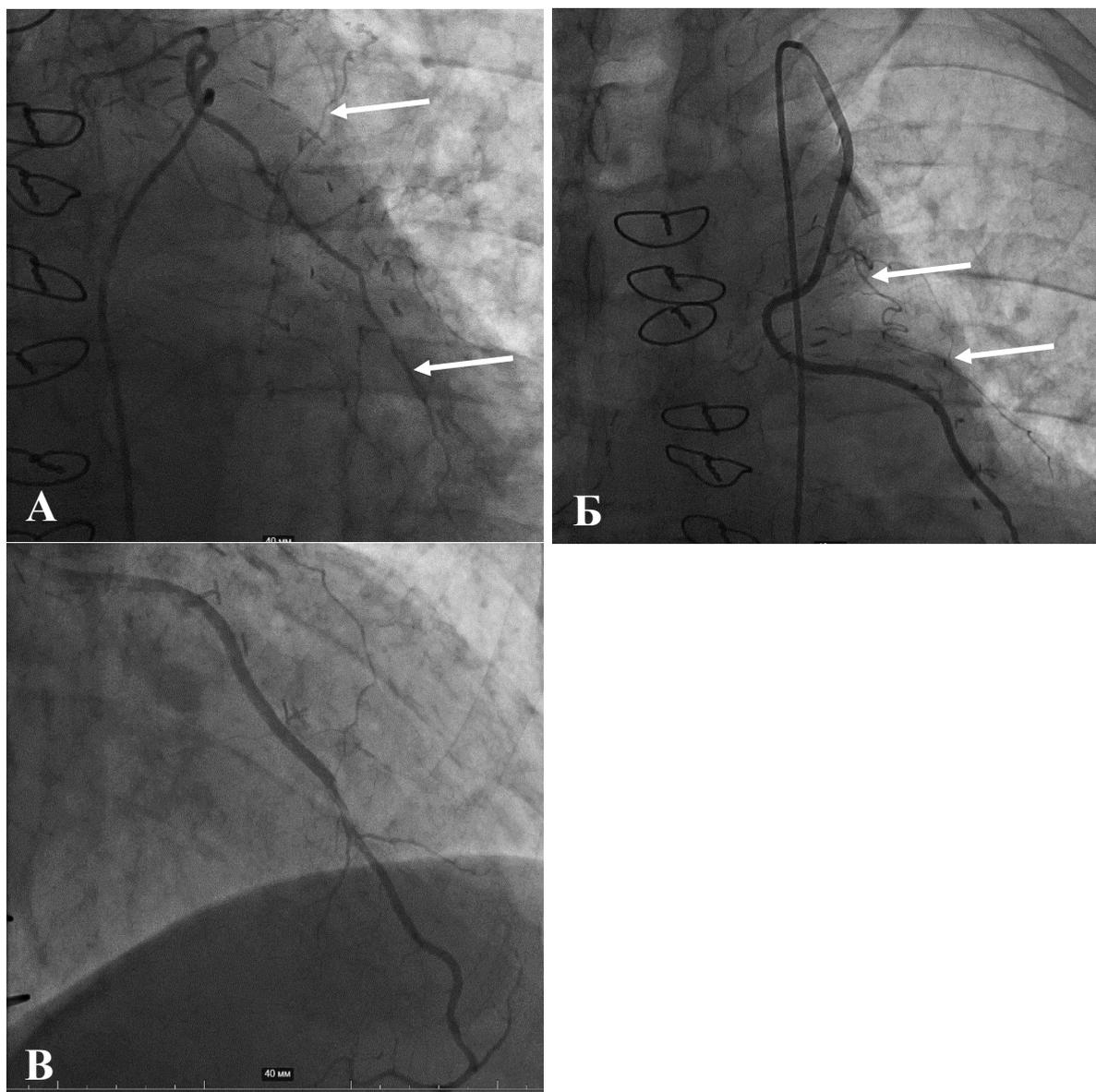


Рисунок 5.3.11 – Данные коронарошунтографии пациента В (73 лет) после реваскуляризации (36 месяцев). А,Б – множественные экстракардиальные анастомозы; В – проходимая ЛВГА.

Синхро-ОФЭКТ через 36 месяцев после операции: Сцинтиграфические признаки мелкоочаговых рубцовых в области задней стенки. Зона поражения до 5%. Сократительная способность миокарда ЛЖ удовлетворительная: ОФВ – 55%. Признаки умеренного снижения регионального систолического утолщения в

области задней стенки без снижения глобальной функции ЛЖ. По сравнению с дооперационным исследованием отмечается положительная динамика в плане улучшения перфузии в области задней стенки ЛЖ (Рисунок 5.3.12).

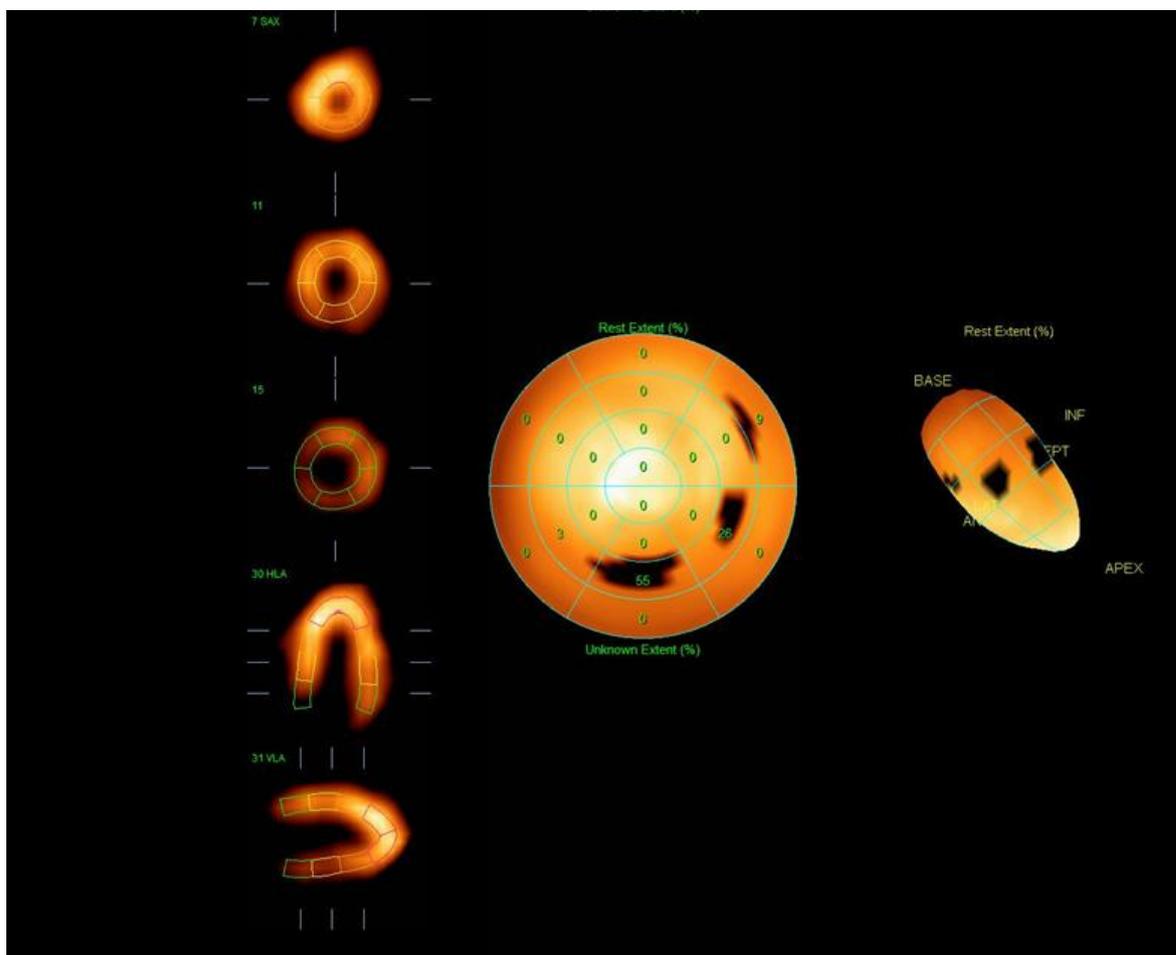


Рисунок 5.3.12 – Данные синхро-ОФЭКТ пациента В. (73 лет) через 36 месяцев после реваскуляризации. Положительная динамика в плане улучшения перфузии в области задней стенки ЛЖ.

Эхокардиография через 36 месяцев после операции: КДО – 138 мл, КСО - 60 мл, УО - 78 мл, ФВ - 56%, МЖП - 1,5 см, ЗСЛЖ - 1,5 см, размер корня аорты - 4.0 см, диастолический размер ПЖ - 2,6 см, диастолический размер ЛП - 4,1 см, объём левого предсердия - 98 мл, объём правого предсердия - 58 мл. Умеренная дилатация левого предсердия. Глобальная систолическая функция ЛЖ не снижена. Региональная систолическая функция ЛЖ нарушена: гипокинез нижней стенки ЛЖ. Новых зон нарушения сократимости не выявлено. Диастолическая функция ЛЖ изменена по I типу. Клапанный аппарат без значимой патологии. Выраженная гипертрофия миокарда левого желудочка. Признаков легочной гипертензии на момент осмотра не выявлено.

Определение качества жизни по опроснику SF-36 через 36 месяцев после операции: в сравнении с дооперационным периодом произошло значимое увеличение основных показателей качества жизни. Суммарный показатель общего физического благополучия увеличился с 28,2 до 73,9 (максимально – 100 баллов), общего душевного благополучия: с 50,3 до 68,3 (максимально – 100 баллов) (Рисунок 5.3.13).

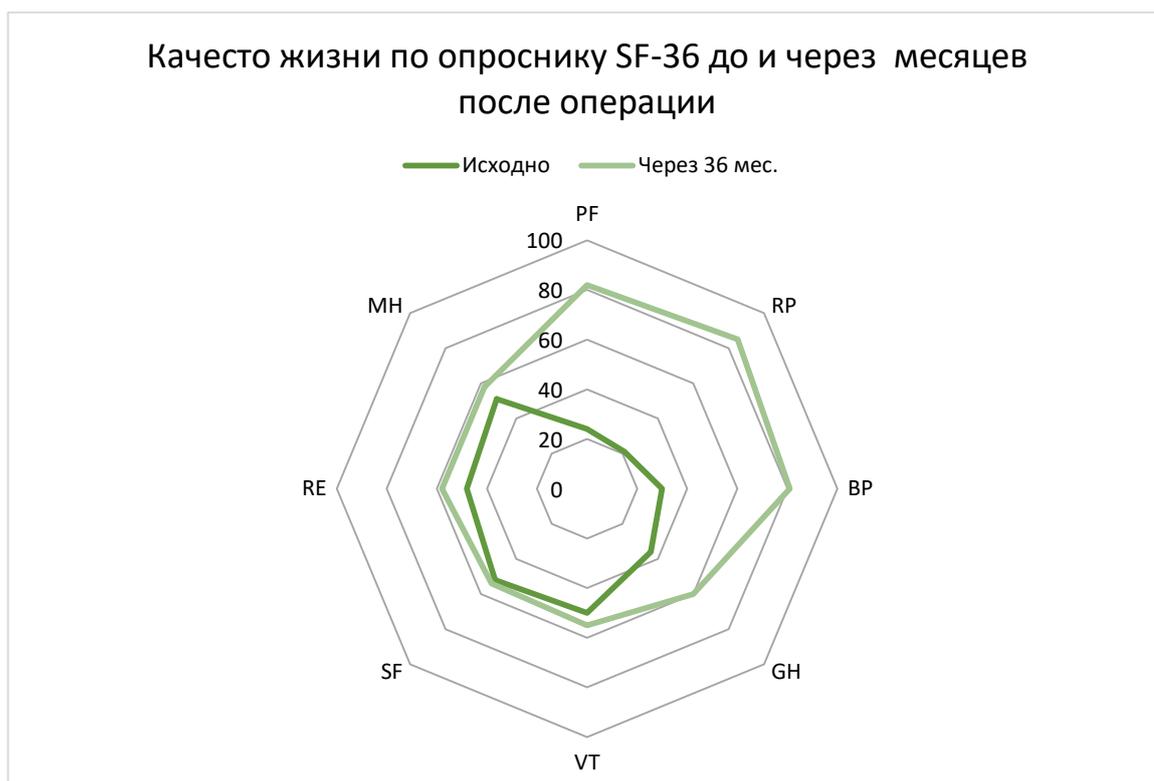


Рисунок 5.3.13 – Показатели качества жизни до операции и через 36 месяцев после операции. PF – физическое функционирование; RP – ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием; BP – боль; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – психическое здоровье.

Функционирование только аутоартериального шунта к ПМЖВ, тромбоз аутовенозного шунта к ОВ, общее улучшение клинической картины пациента (отсутствие приступов стенокардии и одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке, нормализация артериального давления, повышение работоспособности), восстановление перфузии и функции по результатам синхро-ОФЭКТ и ЭхоКГ и выявление экстракардиального кровоснабжения ЛЖ – все это демонстрирует результат формирования сосудистых анастомозов между

коронарным руслом и окружающими тканями после допoлнение КШ методикой ЮрЛеон Ш.

5.4. Оценка выживаемости в отдаленный промежуток времени

Для понимания значимости динамики изменения перфузии и сократительной способности была продемонстрирована выживаемость с помощью кривой Каплана-Мейера. Медиана наблюдения в группах составила 34 [32; 38] мес. В группе I отдаленные результаты были оценены у 60 (95%) пациентов, при этом у 38 (63,3%) – при очной встрече, у 22 (36,7%) – по телефону. В группе II отдаленные результаты были оценены у 39 (100%) пациентов, при этом у 37 (97,3%) – при очной встрече и 1 (2,7%) – по телефон. В группе III отдаленные результаты были оценены у 47 (100%) пациентов, при этом у 45 (94,7%) – при очной встрече, у 2 (5,3%) – по телефону.

В группах оценивали выживаемость, свободу от нефатального ИМ в послеоперационном периоде, в связи с малым количеством повторных КШ во всех группах, отдельный анализ данной когорты больных не проводился. Также анализировали свободу от комбинированной точки MACE, включающую в себя свободу от нефатальные ИМ, повторные КШ и выживаемость.

1-летняя выживаемость составила: 98,5% в I группе; 98% в группе II; 97,5% в группе III. 2-летняя выживаемость составила: 96,4% в I группе; 97,4% в группе II; 95,5% в группе III. 3-летняя выживаемость составила: 85% в I группе; 90% в группе II; 92% в группе III. Анализ по кривым Каплана-Мейера показал статистическую значимость в общей выживаемости между группами, в отдаленном периоде в группах II и III выживаемость лучше, чем в группе I ($p < 0,05$) (Рисунок 5.4.1).

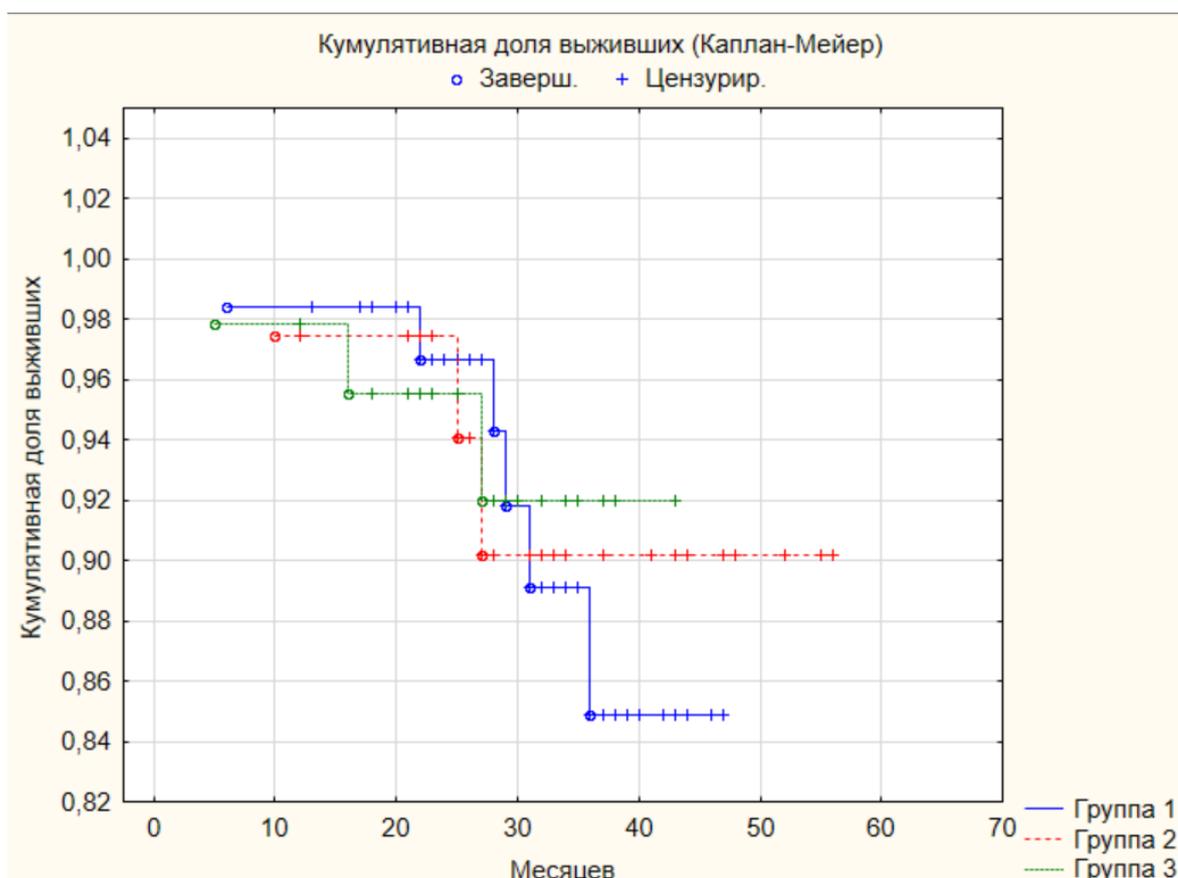


Рисунок 5.4.1 – Кривая Каплана-Майера по кумулятивной доле выживших.

Изменения функционального состояния ЛЖ после КШ связано не только с улучшением перфузии и степенью восстановления гибернированного миокарда, но и от происшедших острых кардиогенных событий. Проведен анализ частоты встречаемости ИМ в послеоперационном периоде (Таблица 5.4.1).

Таблица 5.4.1 – Частота встречаемости ИМ у пациентов исследуемых групп в позднем послеоперационном периоде

Срок	I группа (n=63)	II группа (n=39)	III группа (n=47)	p (I-II-III) хи квадрат Пирсона
ИМ в позднем послеоперацион ном периоде	8	2	3	I-II-III <0,05

*Статистически значимые различия между значениями при $p < 0,05$

Кривые Каплана–Мейера, характеризующие «свободу» от нефатального ИМ (Рисунок 5.4.2). При анализе кривых Каплана–Мейера с 30 месяцев наблюдения частота нефатального ИМ в группе I увеличивается. В конце периода наблюдения

свобода от нефатального ИМ была статистически значима, в группе I составила 83%, в группе II 91% и в группе III 90% ($p < 0,05$).

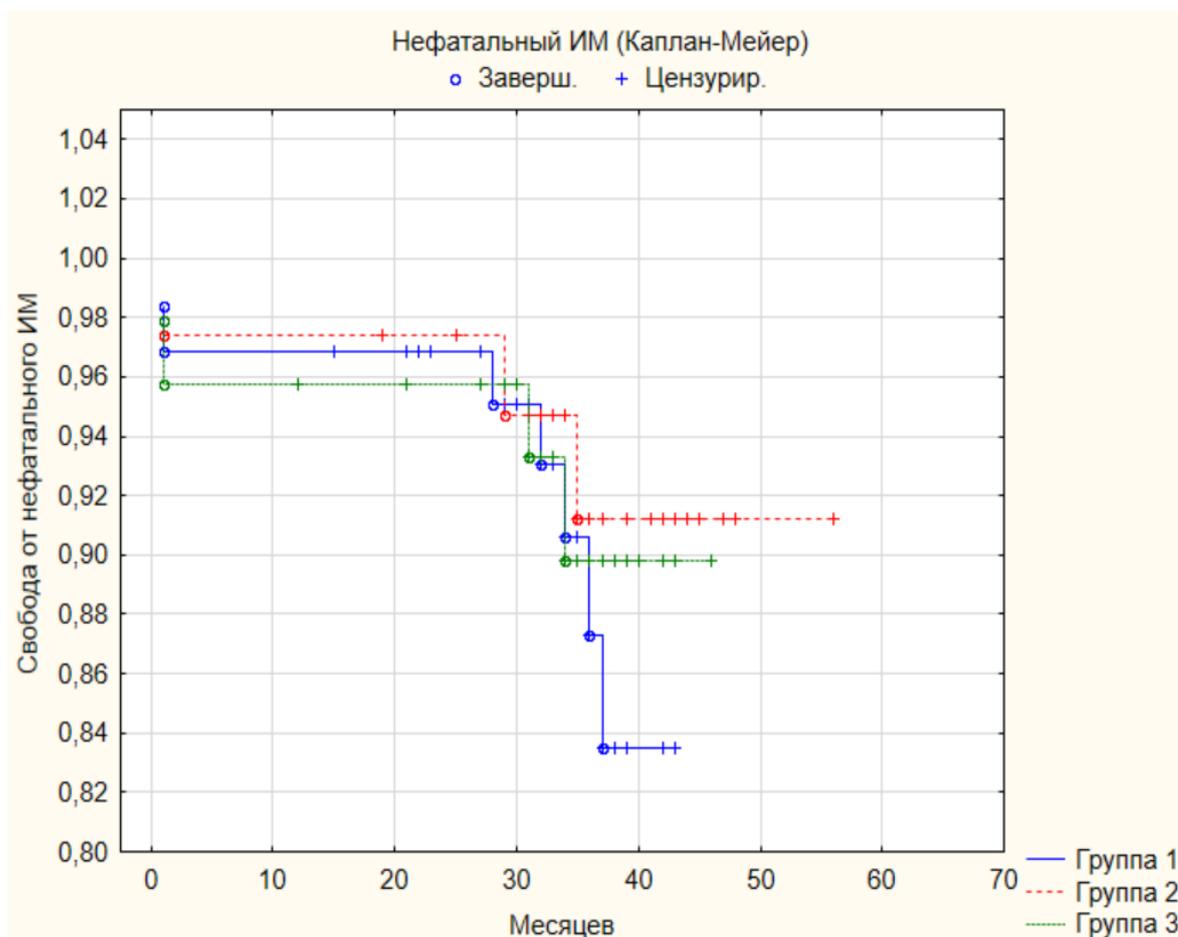


Рисунок 5.4.2 – Кривая Каплана-Мейера по «свободе» от нефатального ИМ.

Кривые Каплана–Мейера, характеризующие «свободу» от МАСЕ (Рисунок 5.4.3). При анализе кривых Каплана–Мейера было установлено что, начиная с 12-го месяца наблюдения «свобода» от МАСЕ была выше в группах II и III ($p < 0,05$). В конце периода наблюдения кумулятивная «свобода» от событий МАСЕ в группе I составила 54,4%, в группе II – 74,5%, в группе III – 81,68%, данная разница статистически значима ($p < 0,05$).

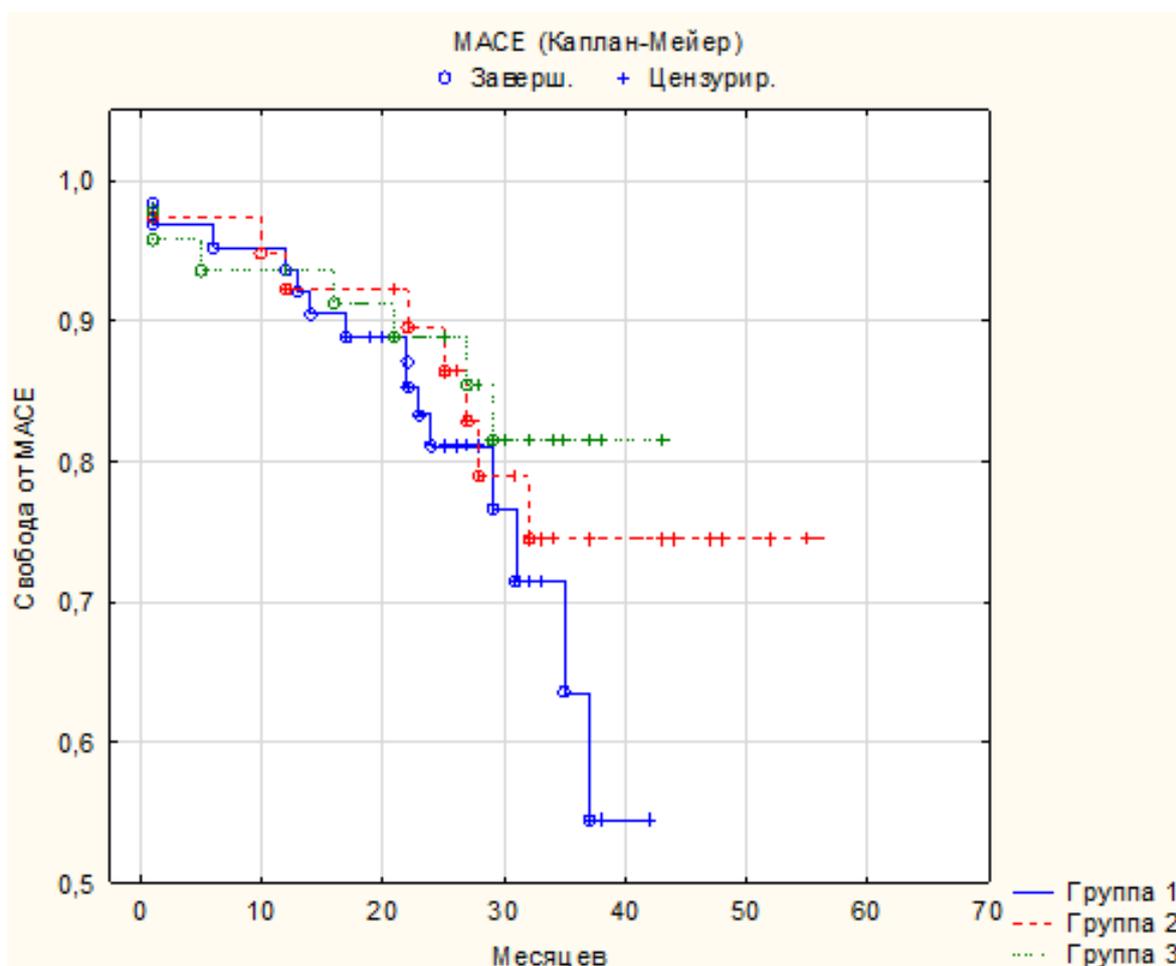


Рисунок 5.4.3 – Кривая Каплана-Майера по «свободе» от МАСЕ.

5.5. Оценка качества жизни в отдаленный промежуток времени

Согласно опроснику SF-36 выявлено улучшение качества жизни у пациентов всех групп. Значимые различия между ними отмечены по следующим показателям: физическое функционирование (PF) – увеличение с 28[22-34] до 74[66-80] балла во I группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана), с 26[20-32] до 86[80-92] балла в II группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана), с 27 [21-33] до 84 [78-90] балла в III группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана) ($p = < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса); ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP) – увеличение с 16[10-22] до 76[70-82] балла во I группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана), с 17[10-24] до 90[85-95] балла в II группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана), с 15 [10-20] до 92 [88-96] балла в III группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана) ($p = < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса); показатель боли (BP) – увеличение с 24[16-32] до 80[75-85] балла во I группе ($p < 0,01$, критерий

Фридмана), с 22[14-30] до 90[85-95] балла в II группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана), с 25 [20-30] до 92 [86-98] балла в III группе ($p < 0,01$, критерий Фридмана) ($p = < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса). Более значимое улучшение качества жизни по этим показателям наблюдалось во II и III группах (Рисунок 5.5.1).

При анализе остальных показателей качества жизни: общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), социальное функционирование (SF), ролевое функционирование (RE), психическое здоровье (MH) отмечается улучшение показателей, однако значимой разницы между группами в отдаленном периоде выявлено не было.

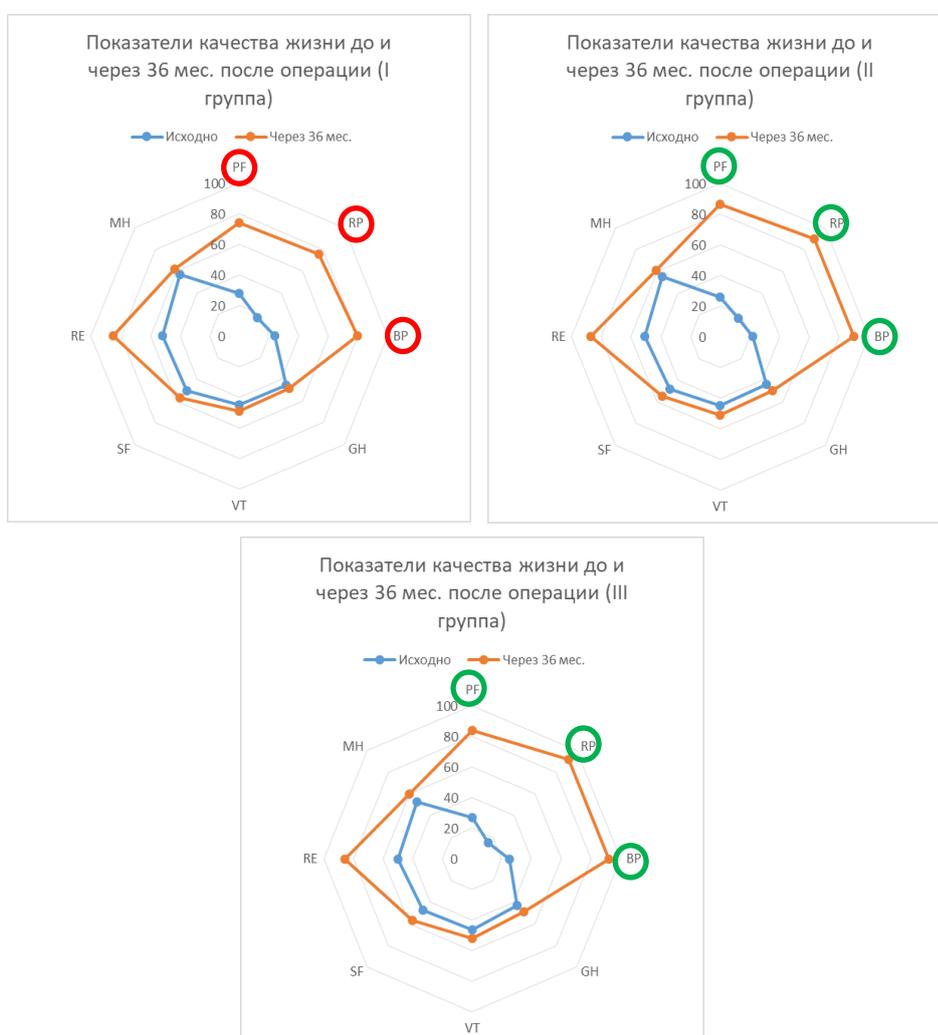


Рисунок 5.5.1 – Показатели качества жизни с помощью опросника SF-36 до и после оперативного вмешательства.

Выявлено отличие в суммарном показателе качества жизни через 36 мес. после реваскуляризации: 47[42-50] баллов в I группе, 69[55-84] баллов во II

группе, 67[53-82] баллов во III группе ($p = <0,05$, критерий Краскела-Уоллиса) (Рисунок 5.5.2). Остальные показатели не претерпели значительных изменений по отношению к их росту в течение 36 мес.

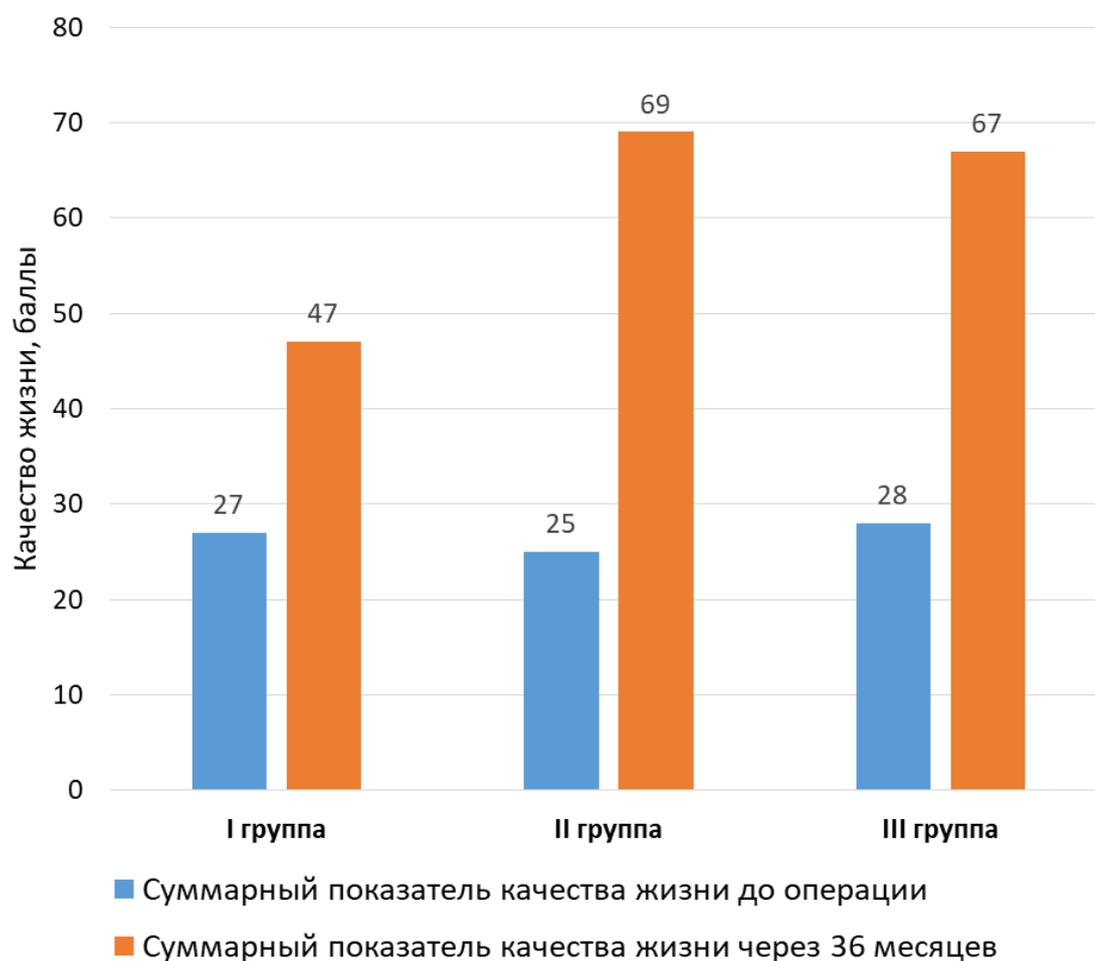


Рисунок 5.5.2 – Суммарный показатель качества жизни до и после оперативного вмешательства.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В 2022 году в Российской Федерации было зарегистрировано более 7,6 миллиона пациентов с диагнозом ишемическая болезнь сердца (ИБС), что составляет примерно 5,2% от общего числа населения страны. В структуре заболеваемости в РФ в 2022 году удельный вес ИБС среди всех заболеваний составил 3,0%, а среди болезней системы кровообращения (БСК) — 20,1%. ИБС также занимает одну из ведущих позиций среди причин смертности во всем мире. В структуре причин смерти в 2022 году в Российской Федерации ИБС составила 23,8% от всех причин смертности и 54,2% в структуре причин смерти от БСК, что указывает на первую позицию в данной категории [18].

Устойчивая тенденция к росту заболеваемости ИБС, связана с множеством факторов, среди которых следует выделить увеличение продолжительности жизни населения и рост доли пациентов пожилого возраста, а также возрастание доли коморбидных пациентов, страдающих сопутствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, дислипидемия, что способствует к повышению частоты случаев диффузного поражения коронарных артерий.

На данный момент не существует достаточной доказательной базы и общепринятых рекомендаций для хирургического лечения пациентов с диффузным поражением коронарного русла.

Использование секвенциальных анастомозов, шунтопластики, КЭ, применение бимаммарокоронарного шунтирования не показали обнадеживающие результаты при лечении этой группы пациентов [45,32]. Но стоит отметить, что сложные хирургические техники восстановления коронарного кровотока связаны с высоким риском развития инфаркта миокарда и других осложнений в периоперационном периоде [160]. Поэтому в большом проценте случаев подобным пациентам отказывают в хирургической реваскуляризации миокарда.

Развитие хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда в настоящее время с использованием новых методов диагностики, клеточных технологий и иных инновационных методов имеет большой потенциал

для улучшения результатов лечения пациентов с диффузным многососудистым поражением коронарных артерий.

В 2007 году академиком Ю.Л. Шевченко предложена методика хирургической стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда ЮрЛеон I, которая прошла процедуру внедрения в клиническую практику и показала хорошие отдаленные результаты. В 2014 году методика претерпела значительные изменения, была дополнена использованием мезенхимальных стволовых клеток и факторами роста сосудов - методика ЮрЛеон II [41]. Было доказано, что комплексная реваскуляризация миокарда методиками ЮрЛеон I и II является безопасным и эффективным хирургическим способом лечения больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла и позволяет улучшить качество жизни, увеличить ее продолжительность и функциональные резервы сердечной мышцы в сравнении с группой изолированного КШ. При этом отдаленные результаты методики ЮрЛеон II были прослежены только на протяжении 36 месяцев.

При этом выявились недостатки методик, в основном связанные со сложностью выполнения. Учитывая это в 2017 году была разработана и внедрена в клиническую практику методика ЮрЛеон III.

Целью данного исследования явилось улучшение результатов хирургического лечения пациентов с ИБС и диффузным поражением коронарного русла с помощью КШ дополненного методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации миокарда ЮрЛеон II и ЮрЛеон III. Выполнен сравнительный анализа эффективности и отдаленных результатов методов экстракардиальной васкуляризации миокарда и сравнение их с традиционным коронарным шунтированием. Выявлены закономерности восстановления перфузии и функции миокарда у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий.

При анализе времени выполнения оперативного вмешательства было выявлено, что методика ЮрЛеон II увеличивает продолжительность интраоперационного времени по сравнению с методикой ЮрЛеон III и изолированным КШ (КШ - $254,4 \pm 26,6$ мин., КШ+ЮрЛеон II $296,2 \pm 33,8$ мин.,

КШ+ЮрЛеон III - 248,7±31,2 мин., (*I-II-III p <0,05, однофакторный дисперсионный анализ*). Это обусловлено наличием дополнительных этапов – извлечение жировой ткани из полости переднего средостения и эпикардального жира, формирование и фиксация липидно-фибриновой матрицы (КШ+ЮрЛеон II 29,3±2,1 мин., КШ+ЮрЛеон III 6,4±1,8 (*II-III p <0,05, однофакторный дисперсионный анализ*) с использованием дополнительных реактивов. К тому же это потребовало расширение состава операционной бригады (n: КШ 3,8±0,6, КШ+ЮрЛеон II 4,9±1,3, КШ+ЮрЛеон III 3,4±0,7 (*I-II-III p <0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)).

При сравнении интраоперационных осложнений, следует отметить, что нарушения ритма сердца во время этапа обработки перикарда и эпикарда абразивным материалом, значимо не влияли на гемодинамику во всех группах пациентов (*I-II-III p=0,538, критерий хи-квадрат Пирсона*). Дополнение КШ методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III не приводит к развитию ИМ в раннем послеоперационном периоде чаще, чем при изолированном КШ (*I-II-III p=0,132, критерий хи-квадрат Пирсона*).

Анализируя объём кровопотери в послеоперационном периоде выявлено, что применение методики ЮрЛеон III не оказало статистически значимого влияния на объём кровопотери по сравнению с группой после изолированного КШ (*p=0,955, критерий Краскела-Уоллиса*). Также не наблюдалось увеличения потребности в трансфузии крови и частоты проведения рестернотомии, в связи с развившимися кровотечениями.

В группе, где была применена методика ЮрЛеон II, прослеживается отчетливая тенденция к уменьшению объема послеоперационной кровопотери (КШ+ЮрЛеон II 220 [196-307] мл., КШ 476 [423-533] мл., КШ+III 468 [442-520] мл. (*I-II-III p <0,05, I-II p <0,05, II-III p <0,05, I-III p=0,654, критерий Краскела-Уоллиса*) и, следовательно, снижению трансфузии крови в послеоперационном периоде (КШ+ЮрЛеон II (5,1%), КШ (15,8%), КШ+ЮрЛеон III (12,7%) (*I-II-III <0,05, критерий хи-квадрат Пирсона*)). Гемостатический эффект методики ЮрЛеон II заключается в наличии липидно-фибриновой матрицы, содержащей

концентрат факторов свертывания крови и тромбоцитов.

Проведён анализ клинических и инструментальных данных в отдаленном послеоперационном периоде в исследуемых группах. Сравнивая ФВ по ЭхоКГ исходно различий между группами пациентом не выявлено (КШ 49[47-54]%, КШ+ЮрЛеон II 50[46-55]%, КШ+ЮрЛеон III 49[45-54]% (*I-II-III p=0,687, критерий Краскела-Уоллиса*)), через 6 месяцев наблюдения при оценке сократимости отмечается увеличение ФВ во всех группах пациентов, значимых различий выявлено не было (КШ 52[48-56] % (*p < 0,05, критерий Фридмана*), КШ+ЮрЛеон II 53[49-57]% (*p < 0,05, критерий Фридмана*), КШ+ЮрЛеон III 52[47-57]% (*p < 0,05, критерий Фридмана*), (*I-II-III p=0,534, критерий Краскела-Уоллиса*)). Улучшение сократительной способности было обусловлено восстановлением гибернированного миокарда после прямой реваскуляризации (гибернированный миокард исходно: КШ 24[22-27]%, КШ+ЮрЛеон II 25[20-28]%, КШ+ЮрЛеон III 25[20-28]% (*I-II-III p=0,782, критерий Краскела-Уоллиса*)); через 6 месяцев: КШ 8[6-11]%, КШ+ЮрЛеон II 7[5-9]%, КШ+ЮрЛеон III 6[4-8]% (*I-II-III p < 0,05, I-II p=0,0505, II-III p=0,104, I-III p < 0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)).

В дальнейшем, начиная с 12 месяцев, выявлено значимое различие показателя ФВ между группами (КШ 54[51-57]%, КШ+ЮрЛеон II 56[53-59]%, КШ+ЮрЛеон III 55[49-59]% (*I-II-III < 0,05 I-II 0 < 0,05 II-III 0,654 I-III < 0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)). Повышение ФВ после КШ, дополненного методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III обусловлено стимуляцией экстракардиальной васкуляризацией миокарда и восстановлению кровоснабжения в отделах сердца, где шунтирование было невыполнимо по различным причинам (диффузное поражение коронарных артерий, дистальная их окклюзия, малый диаметр венечных сосудов), как следствие, в группах, где применялись методы ЮрЛеон II и ЮрЛеон III повышение сократительной способности миокарда происходило и в отдаленном периоде по сравнению с изолированным КШ (ФВ через 36 месяцев: КШ 54[51-56]%, КШ+ЮрЛеон II 57[53-61]%, КШ+ЮрЛеон III 57[53-62]% (*I-II-III p < 0,05, I-II p < 0,05, II-III p=0,879, I-III p < 0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)).

Клинически, помимо улучшения ФВ в группах пациентов, где выполнялось КШ в сочетании с методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III, отмечается снижение ФК стенокардии в отдаленном послеоперационном периоде (через 36 месяцев: КШ 2[2-3], КШ+ЮрЛеон II 1[1-2], КШ+ЮрЛеон III 1[1-2] (*I-II-III p <0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)), а также увеличение толерантность к физической нагрузке при проведении теста 6-ти минутной ходьбы (через 36 месяцев: КШ 351±15 м., КШ+ЮрЛеон II 400±17 м., КШ+ЮрЛеон III 398±16 м. (*I-II-III p <0,05, однофакторный дисперсионный анализ*)).

Проведенный сравнительный анализ данных полученный с помощью синхро-ОФЭКТ миокарда показал, что улучшение показателя перфузии в течение 6 месяцев происходило во всех группах, что связаны с зонами шунтируемых артерий и восстановлением кровотока. В дальнейшем улучшение перфузии происходило за счет экстракардиальной васкуляризации миокарда. В дальнейшем была прослежена аналогичная динамика (SRS через 36 месяцев: КШ 11[6-18] баллов, КШ+ЮрЛеон II 4[3-8]баллов, КШ+ЮрЛеон III 4[2-8]баллов (*I-II-III p <0,05, I-II p <0,05, II-III p=0,488, I-III p <0,05, критерий Краскела-Уоллиса*; STS КШ 17[12-22] баллов, КШ+ЮрЛеон II 11[8-15] баллов, КШ+ЮрЛеон III 10[8-14] баллов (*I-II-III <0,05, I-II <0,05, II-III 0,315, I-III <0,05, критерий Краскела-Уоллиса*)).

Значимые различия по восстановлению показателей перфузии миокарда позволяет говорить о зависимости его от метода коррекции нарушений коронарного кровообращения, что доказывается при исследовании пациентов с окклюзированными шунтами. В группах пациентов у которых КШ было дополнено методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III несмотря на окклюзию аутовенозных шунтов в отдаленном периоде, показатели перфузии систолического утолщения лучше, чем в группе с дисфункцией кондуитов и изолированным КШ (SRS КШ 15[12-18] баллов, КШ+ЮрЛеон II 8[5-13] баллов, КШ+ЮрЛеон III 9[7-12] баллов (*I-II-III <0,05, I-II <0,05, II-III 0,198, I-III <0,05, критерий Краскела-Уоллиса*), STS КШ 17[12-22] баллов, КШ+ЮрЛеон II 11[8-15] баллов, КШ+ЮрЛеон III 10[8-14] баллов (*I-II-III <0,05, I-II <0,05, II-III 0,315, I-III*

$<0,05$, критерий Краскела-Уоллиса)). Это демонстрирует преимущество использования методов стимуляции васкуляризации для формирования дополнительных источников экстракардиального кровоснабжения миокарда.

В исследовании Р. Meier с соавторами были опубликованы статистические данные смертности при разных уровнях коронарного коллатерального кровообращения, которые указывают на то, что развитые коллатерали имеют защитный эффект и снижают риск смерти, предохраняя сердце при неблагоприятных событиях [114]. Это было подтверждено и в этом исследовании, сравнивая выживаемость, свободу от нефатального ИМ и от событий МАСЕ с помощью кривой Каплана-Мейера. Медиана наблюдения в группах составила 34 [32; 38] месяцев, сравнивая выживаемость при КШ дополненного методикой ЮрЛеон II составила - 90%, при КШ дополненного методикой ЮрЛеон III - 92%, что было выше по сравнению с изолированным КШ, где выживаемость составила - 85% (I-II-III $p < 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона). При анализе свободы от нефатального ИМ в конце периода наблюдения свобода при изолированным КШ составила - 83%, что было ниже по сравнению свободы при КШ дополненного методикой ЮрЛеон II (91%) и при КШ дополненного методикой ЮрЛеон III (90%) (I-II-III $< 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона), между собой различия были незначимы. В конце периода наблюдения кумулятивная свобода от событий МАСЕ в группе с изолированным КШ составила - 54,4%, что было ниже, сравнивая с группой, где КШ было дополненного методикой ЮрЛеон II (74,5%) и где КШ дополненного методикой ЮрЛеон III (81,68%) (I-II-III $< 0,05$, критерий хи-квадрат Пирсона).

В группах больных, перенесших КШ дополненного методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III, отмечается значимое улучшение суммарных показателей качества жизни по сравнению с пациентами, перенесших изолированное КШ (через 36 мес. после реваскуляризации: КШ 46[42-50] баллов, КШ+ЮрЛеон II 58[54-62] баллов, КШ+ЮрЛеон III 60[56-64] баллов ($p < 0,05$, критерий Краскела-Уоллиса)).

Стимуляция экстракардиальной васкуляризации при проведении КШ имеет большое значение для обеспечения дополнительного кровоснабжения миокарда в

отдаленном послеоперационном периоде, параллельно с уже сформированными прямыми сосудистыми анастомозами. Достоверно лучшие показатели сократимости и перфузии миокарда, увеличение выживаемости, меньшее количество ИМ и неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, стабильно высокое качество жизни больных в отдаленном послеоперационном периоде показывают равнозначное преимущество перед изолированным КШ и позволяют считать КШ, дополненное методикой ЮрЛеон II и ЮрЛеон III, операцией выбора у пациентов с ИБС и диффузным коронарным атеросклерозом.

ВЫВОДЫ

1. Дополнение КШ методикой ЮрЛеон II приводит к увеличению продолжительность операционного времени (КШ+ЮрЛеон II $296,2 \pm 33,8$ мин., КШ $254,4 \pm 26,6$ мин., КШ+ЮрЛеон III $248,7 \pm 31,2$ мин., $p < 0,05$), к уменьшению объема послеоперационной кровопотери (КШ+ЮрЛеон II 220 [196-307] мл., КШ 476 [423-533] мл., ЮрЛеон III 468 [442-520] мл., $p < 0,05$) и к снижению потребности трансфузии крови и ее компонентов в послеоперационном периоде (КШ+ЮрЛеон II 5,1%, КШ 15,8%, КШ+ЮрЛеон III 12,7%, $p < 0,05$) по сравнению с изолированным КШ и методикой ЮрЛеон III.
2. Клинический эффект дополнения КШ методиками экстракардиальной васкуляризации миокарда заключается в значимом снижении ФК стенокардии в отдаленном послеоперационном периоде (через 36 мес. КШ (2 пациента с I ФК, 25 пациентов с III ФК стенокардии), КШ+ЮрЛеон II (12 пациентов с I ФК, 7 пациентов с III ФК стенокардии), КШ+ЮрЛеон III (14 пациентов с I ФК, 9 пациентов с III ФК стенокардии, $p < 0,05$), увеличением толерантности к физической нагрузке (через 36 мес. КШ 351 ± 15 м., КШ+ЮрЛеон II 400 ± 17 м., КШ+ЮрЛеон III 398 ± 16 м., $p < 0,05$), увеличением сократительной способности миокарда (через 36 мес. КШ 54[51-56]%, КШ+ЮрЛеон II 57[53-61]%, КШ+ЮрЛеон III 57[53-62]%, $p < 0,05$).
3. У пациентов после КШ в сочетании с методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III увеличение перфузии, благодаря дополнительным экстракардиальным источникам, приводило к более эффективному и сопоставимому между собой уменьшению дефекта перфузии и улучшению показателей систолического утолщения, восстановлению гибернированного миокарда по сравнению с изолированным КШ в отдаленные послеоперационные сроки (SRS через 36 мес. КШ 11[6-18]]баллов, КШ+ЮрЛеон II 4[3-8]балла, КШ+ЮрЛеон III 4[2-8]балла, $p < 0,05$); STS через 36 мес. КШ 17[12-22] баллов, КШ+ЮрЛеон II 11[8-15] баллов, КШ+ЮрЛеон III 10[8-14] баллов, $p < 0,05$); гибернированный миокард через 36 мес. КШ 8[6-13]%, КШ+ЮрЛеон II 4[2-7]%, КШ+ЮрЛеон III 4[2-6]%, $p < 0,05$).

4. При сравнении показателей перфузии у пациентов с дисфункцией кондуита, где КШ было дополнено методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III показатели перфузии, систолического утолщения миокарда и объём гибернации были лучше, чем в группе с дисфункцией кондуита и изолированным КШ (SRS КШ 15[12-18] баллов, КШ+ЮрЛеон II 8[5-13] баллов, КШ+ЮрЛеон III 9[7-12] баллов, $p < 0,05$; STS КШ 17[12-22] баллов, КШ+ЮрЛеон II 11[8-15] баллов, КШ+ЮрЛеон III 10[8-14] баллов, $p < 0,05$; гибернированный миокард КШ 16[13-20]%, КШ+ЮрЛеон II 8[4-12]%, КШ+ЮрЛеон III 7[4-10]%, $p < 0,05$).

5. При наблюдении за пациентами в период до 50 месяцев выживаемость в группе с изолированным КШ была ниже (85%), по сравнению с методиками ЮрЛеон II (90%) и ЮрЛеон III (92%) ($p < 0,05$). У пациентов с изолированным КШ свобода от нефатального ИМ была ниже (83%) по сравнению с пациентами, где применялась методика ЮрЛеон II (91%) и ЮрЛеон III (90%) ($p < 0,05$). При анализе, свобода от MACE была выше у пациентов, где применялась методика ЮрЛеон II (74,5%) и ЮрЛеон III (81,68%) по сравнению с изолированным КШ (54,4%) ($p < 0,05$).

6. Улучшение качества жизни после операции происходило во всех группах пациентов, однако, в группе больных, перенесших КШ дополненной методиками ЮрЛеон II и ЮрЛеон III, через 36 месяцев отмечается значимое улучшение суммарных показателей качества жизни по сравнению с пациентами, перенесших изолированное КШ (через 36 мес. КШ 46[42-50] баллов, КШ+ЮрЛеон II 58[54-62] баллов, КШ+ЮрЛеон III 60[56-64] баллов, $p < 0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При лечении больных ИБС с диффузным поражением венечного русла целесообразно дополнять КШ методиками стимуляции экстракардиальной васкуляризации ЮрЛеон II и ЮрЛеон III.
2. При выполнении КШ дополненной методикой ЮрЛеон II необходимо учитывать увеличение интраоперационного времени, потребность в расширении операционной бригады и использовании дополнительных реактивов и расходных материалов.
3. При планировании операции у пациентов с диффузным коронарным атеросклерозом для дополнительной таргетной гемостатической терапией целесообразно применять методику ЮрЛеон II. При отсутствии показаний к усиленной гемостатической терапии целесообразно дополнять КШ методикой ЮрЛеон III.
4. В связи со способностью методики экстракардиальной васкуляризации стимулировать дополнительный кровоток в отдаленном послеоперационном периоде, рационально применять методики ЮрЛеон у всех пациентов при проведении КШ.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. и др. Диффузное поражение коронарных артерий в коронарной хирургии (аналитический обзор) // Клиническая и экспериментальная хирургия. – 2018. – Т. 6. – №. 4. – С. 75-81.
2. Акчурин Р.С., Ширяев А.А., Васильев В.П. и др. Современные тенденции в коронарной хирургии // Патология кровообращения и кардиохирургия. – 2017. – Т. 21. – №. 3s. – С. 34-44.
3. Андриевских С.И., Хубулава Г.Г. Микроваскулярная дисфункция миокарда у больных с ишемической болезнью сердца и способы ее коррекции // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2019. – Т. 18. – №. 3. – С. 5-8.
4. Аргунова Ю.А., Шалева, В.А., Федорова, Н.В. и др. Подготовка пациента к коронарному шунтированию. Роль эффективной медикаментозной терапии // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – №. 3. – С. 139-145.
5. Барбараш О.Л., Карпов, Ю.А., Кашталап, В.В. и др. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. – 2020. – №. 11. – С. 201-250.
6. Безверхов А.А., Ищенко О.Ю. Динамика смертности от сердечно-сосудистых заболеваний за период 2015-2019 гг // Norwegian Journal of development of the International Science. – 2021. – №. 54-2. – С. 35-38.
7. Белаш С.А., Барбухатти К.О. Реконструктивные операции при диффузном коронарном атеросклерозе без эндартерэктомии // Инновационная медицина Кубани. – 2019. – №. 3 (15). – С. 53-61.
8. Белаш С.А., Барбухатти К.О., Шевченко С.С. и др. Отдаленные результаты реваскуляризации миокарда в сочетании с эндартерэктомией при диффузном коронарном атеросклерозе // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 63. – №. 3. – С. 188-194.
9. Брюсов П.Г. Трансфузионная терапия при острой кровопотере // Воен.-мед. журн. – 1997. – Т. 318. – №. 2. – С. 26-31.

10. Дземешкевич С.Л., Стивенсон Л.У. Дисфункции миокарда и сердечная хирургия. – 2009.
11. Журавский Л.С. Дополнительное кровоснабжение миокарда с помощью тонкокишечного трансплантата // Грудная хирургия. – 1965. – №3. – С. 34-39
12. Здоровоохранение в России. 2023: Стат.сб./Росстат. - М., 2023. – С. 179
13. Ивашов Л. Опрокинутый мир. Тайны прошлого–загадки грядущего. Что скрывают архивы Спецотдела НКВД, Аненербе и Верховного командования Вермахта. – Litres, 2022.
14. Ишенин Ю.М. Актуальные вопросы реконструктивной и восстановительной хирургии. – 1986.
15. Карпов Ю.А., Кухарчук В.В., Лякишев А.А. и др. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. – 2015. – Т. 10. – №. 3. – С. 3-33.
16. Карпов Ю. А., Сорокин Е. В. Стабильная ишемическая болезнь сердца: стратегия и тактика лечения. – 2012.
17. Кононов А.Я., Зайцев В.Т. Способ лечения ишемической болезни сердца. – 1992.
18. Котова Е.Г., Кобякова О.С., Стародубов В.И. и др. Заболеваемость всего населения России в 2020 году: статистические материалы // М.: ЦНИИОИЗ Минздрава России.–2022. – С. 146.
19. Кочергин Н.А., Фролов А.В., Ганюков В.И. Дисфункция коронарных шунтов // Атеросклероз и дислипидемии. — 2018. — №4. — С.25-35.
20. Курбанов С.К., Власова Э.Е., Саличкин Д.В. и др. Госпитальные и годовичные результаты коронарного шунтирования при диффузном поражении коронарных артерий // Кардиологический вестник. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. 60-66.
21. Кухарчук В.В., Никитин, Ю.П., Смирнов, В.Н. и др. Атеросклероз и дислипидемии // Руководство по кардиологии (ред. ЕИ Чазов). Москва: Практика. – 2014. – Т. 3. – С. 15-58.

22. Лебедев П.А., Петрухина И.К., Гаранин А.А. и др. Оптимальная медикаментозная терапия хронического коронарного синдрома: реальности и перспективы // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2021. – Т. 17. – №. 3. – С. 498-506.
23. Мыш Г. Д., Непомнящих Л. М. Ишемия миокарда и реваскуляризация сердца. – 1980.
24. Никулин В.И. Широкая перикардотомия при хронической коронарной недостаточности // Симпозиум по хирургическому лечению коронарной болезни. – Москва, 1962. – С. 57-58.
25. Огнев Б.В. Оперативные вмешательства на перикарде при сердечной астме // Хирургия. – 1952. – №8. – С. 66-70.
26. Рейнберг Г.А. Абдоминализация сердца – новый принцип хирургического лечения коронарной болезни // Хирургия. – 1957. – №1. – С. 16-19.
27. Ройтберг Г. Е., Слестникова И. Д. Современные подходы к проведению оптимальной антитромботической терапии при стабильной ишемической болезни сердца // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10. – №. 5 (55). – С. 348-356.
28. Фролов А.В., Загородников Н.И., Тарасов Р.С. и др. Коронаропротективный эффект внутренней грудной артерии в отдалённом послеоперационном периоде после коронарного шунтирования // Фундаментальная и клиническая медицина. – 2023. – Т. 8. – №. 1. – С. 80-92.
29. Хубулава Г.Г., Лукьянов, Н.Г., Козлов К.Л. и др. Особенности, проблемы и перспективы реваскуляризации миокарда у пациентов пожилого и старческого возраста // Успехи геронтологии. – 2007. – Т. 20. – №. 4. – С. 94-105.
30. Хубулава Г.Г., Пайвин А.А., Волков А.М. и др. Особенности хирургического лечения рецидива ишемии миокарда у пациентов после коронарного шунтирования // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. ИИ Мечникова. – 2009. – Т. 1. – №. 2. – С. 21-28.

31. Чаулин А.М., Григорьева А.В., Дупляков Д.В. Современные представления о патофизиологии атеросклероза. Часть 1. Роль нарушения обмена липидов и эндотелиальной дисфункции // Медицина в Кузбассе. — 2020. — №2. — С.34-41.

32. Чвоков А.В., Шиленко П.А., Молочков А.В. и др. Бимаммарокоронарное шунтирование при диффузном поражении коронарных артерий у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2012. – Т. 7. – №. 3. – С. 21-23.

33. Шаповал И. Н., Никитина С. Ю., Агеева Л. И. Здоровоохранение в России 2019: статистический сборник // Москва: Росстат. – 2019.

34. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ким К.Ф. и др. Исследование фактора роста эндотелия сосудов у пациентов с ИБС, которым выполняется операция коронарного шунтирования // Гены и клетки. – 2019. – Т. 14. – №. 1. – С. 68-71.

35. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. Отдаленные результаты коронарного шунтирования, дополненного хирургической стимуляцией экстракардиальной васкуляризации миокарда, у пациентов с диффузным поражением коронарного русла // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2023. – Т. 12. – №. 1. – С. 160-171.

36. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г. Эндоваскулярная реканализация венечных артерий и аутовенозных шунтов // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2007. – Т. 2. – №. 1. – С. 19-27.

37. Шевченко Ю.Л., Ермаков Д.Ю., Марчак Д.И. Дисфункция коронарных шунтов и стентов после хирургической реваскуляризации миокарда больных ИБС: патогенез, факторы риска и клиническая оценка // Вестник национального медико-хирургического Центра им. НИ Пирогова. – 2022. – Т. 17. – №. 3. – С. 94-100.

38. Шевченко Ю.Л., Зайниддинов Ф.А., Ульбашев Д.С. Стимуляция экстракардиальной реваскуляризации при коронарном шунтировании у больных

ИБС с диффузным поражением венечного русла // Вестник Авиценны. – 2021. – Т. 23. – №. 3. – С. 462-472.

39. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. – №. 11. – С. 10-18.

40. Шевченко Ю.Л., Борщёв Г.Г. Комплексный подход при реваскуляризации миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла с применением методик стимуляции экстракардиального ангиогенеза // Современная медицина: новые подходы и актуальные исследования. – 2019. – С. 90-98.

41. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда у больных ИБС с диффузным поражением коронарного русла. – М.: Издательство НМХЦ им. Н.И. Пирогова, 2022. – С. 292.

42. Шевченко Ю.Л., Борщев Г.Г., Ульбашев Д.С. и др. Выбор кондуитов в коронарной хирургии // Вестник Национального медикохирургического Центра им. Н. И. Пирогова. — 2019. — Т.14. — №1. — С.97-104.

43. Шевченко Ю.Л., Виллер А.Г., Борщев Г.Г. и др. Роль экстра-и интракардиального коллатерального кровообращения у пациентов с хронической формой ИБС // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2018. – Т. 13. – №. 4. – С. 10-17.

44. Шевченко Ю.Л., Симоненко В.Б., Борщев Г.Г. Экстракардиальная реваскуляризация миокарда при диффузном поражении коронарного русла, как компонент комплексного лечения больных ИБС // Клиническая медицина. – 2018. – Т. 96. – №. 11. – С. 10-18.

45. Ширяев А.А., Акчурин Р.С., Васильев В.П. и др. Годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – №. 5. – С. 413-419.

46. Ширяев А.А. Акчурин Р.С., Васильев В.П. и др. Годовые результаты коронарного шунтирования у пациентов с диффузным поражением коронарных артерий // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2021. – Т. 14. – №. 5. – С. 413-419.
47. Шматова Е. Н., Гринштейн Ю. И. Микроваскулярная стенокардия: патогенез, клиника, диагностика и принципы терапии // Русский медицинский журнал. Медицинское обозрение. – 2020. – Т. 4. – №. 7. – С. 425-430.
48. Aicher A., Brenner W, Zuhayra M. et al. Assessment of the tissue distribution of transplanted human endothelial progenitor cells by radioactive labeling // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – №. 16. – P. 2134-2139.
49. Asahara T., Bauters C., Zheng L. et al. Synergistic effect of vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor on angiogenesis in vivo // Circulation. – 1995. – Vol. 92. – №. 9. – P. 365-371.
50. Asahara T., Masuda H., Takahashi T. et al. Bone marrow origin of endothelial progenitor cells responsible for postnatal vasculogenesis in physiological and pathological neovascularization // Circulation research. – 1999. – Vol. 85. – №. 3. – P. 221-228.
51. Asahara T., Isner J.M., Murohara T. A. et al. Isolation of putative progenitor endothelial cells for angiogenesis // Science. – 1997. – Vol. 275. – №. 5302. – P. 964-967.
52. Banai S., Jaklitsch M.T., Shou M. et al. Angiogenic-induced enhancement of collateral blood flow to ischemic myocardium by vascular endothelial growth factor in dogs // Circulation. – 1994. – Vol. 89. – №. 5. – P. 2183-2189.
53. Battezzati M., Tagliaferro A., Cattaneo A.D. Clinical evaluation of bilateral internal mammary artery ligation as treatment of coronary heart disease // American Journal of Cardiology. – 1959. – Vol. 4. – №. 2. – P. 180-183.
54. Baxter T.J., O'Brien B.M., Henderson P.N. et al. The histopathology of small vessels following microvascular repair // British journal of surgery. – 1972. – Vol. 59. – №. 8. – P. 617-622.

55. Beck C.S. The development of a new blood supply to the heart by operation // *Annals of surgery*. – 1935. – Vol. 102. – №. 5. – P. 801.
56. Beck C.S. Surgical operations for coronary artery disease // *Encyclopedia of Thoracic Surgery/Handbuch Der Thoraxchirurgie: Band/Volume 2: Spezieller Teil 1/Special Part 1*. – Berlin, Heidelberg : Springer Berlin Heidelberg, 1959. – P. 779-833.
57. Beck C.S., Tichy V.L., Moritz A.R. The production of a collateral circulation to the heart: I. An experimental study // *American heart journal*. – 1935. – Vol. 10. – №. 7. – P. 849-873.
58. Beyer M., Beyer U., Mierdl S., et al. Indirect myocardial revascularization-an experimental study in the dog // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1994. – Vol. 8. – №. 10. – P. 557-562.
59. Beyer M. Cardiomyopexy-current status of an indirect revascularization method // *Zeitschrift fur Kardiologie*. – 1997. – Vol. 86. – P. 125-132.
60. Blanton M.W., Hadad I., Johnstone B.H. et al. Adipose stromal cells and platelet-rich plasma therapies synergistically increase revascularization during wound healing // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2009. – Vol. 123. – №. 2S. – P. 56S-64S.
61. Bourassa M.G., Fisher L.D., Campeau L. et al. Long-term fate of bypass grafts: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) and Montreal Heart Institute experiences // *Circulation*. – 1985. – Vol. 72. – №. 6 Pt 2. – P. V71-8.
62. Brauker J.H., Carr-Brendel V.E., Martinson L.A. et al. Neovascularization of synthetic membranes directed by membrane microarchitecture // *Journal of biomedical materials research*. – 1995. – Vol. 29. – №. 12. – P. 1517-1524.
63. Briquez P.S., Clegg L.E., Martino M.M. et al. Design principles for therapeutic angiogenic materials // *Nature Reviews Materials*. – 2016. – Vol. 1. – №. 1. – P. 1-15.
64. Cao Y., Sun Z., Liao L. et al. Human adipose tissue-derived stem cells differentiate into endothelial cells in vitro and improve postnatal neovascularization in vivo // *Biochemical and biophysical research communications*. – 2005. – Vol. 332. – №. 2. – P. 370-379.

65. Case R.B., Brachfeld N. Surgical therapy of coronary arterial disease with special reference to myocardial revascularization* // *The American Journal of Cardiology*. – 1962. – Vol. 9. – №. 3. – P. 425-438.

66. Chaitman B.R., Mori Brooks M., Fox K. et al. ORBITA revisited: what it really means and what it does not? // *European Heart Journal*. – 2018. – Vol. 39. – №. 11. – P. 963-965.

67. Chen I.K., Diegelmann R.F., Kaplan A.M. The role of macrophages in wound repair: a review // *Plastic and reconstructive surgery*. – 1981. – Vol. 68. – №. 1. – P. 107-113.

68. Clark R. Wound repair: basic biology to tissue engineering // *Principles of Tissue Engineering*, edited by Lanza R, Langer R, Vacanti JP. – 2014. – P. 1595–1617.

69. Cooke J.P., Losordo D.W. Modulating the vascular response to limb ischemia: angiogenic and cell therapies // *Circulation research*. – 2015. – Vol. 116. – №. 9. – P. 1561-1578.

70. Cooley D.A. A tribute to C. Walton Lillehei, the "Father of open heart surgery" // *Texas Heart Institute Journal*. – 1999. – Vol. 26. – №. 3. – P. 165.

71. Cui X., Boland T. Human microvasculature fabrication using thermal inkjet printing technology // *Biomaterials*. – 2009. – Vol. 30. – №. 31. – P. 6221-6227.

72. De Bruyne B., Pijls N.H., Kalesan B. et al. Fractional flow reserve–guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease // *New England Journal of Medicine*. – 2012. – Vol. 367. – №. 11. – P. 991-1001.

73. Doulet M., Noishiki Y., Yamane Y. et al. Angiogenesis with bone marrow transplantation in subcutaneous layer // *Jpn J Artif Organs*. – 1996. – Vol. 25. – P. 486-489.

74. Edelman E.R., Nugent M.A., Smith L.T. et al. Basic fibroblast growth factor enhances the coupling of intimal hyperplasia and proliferation of vasa vasorum in injured rat arteries // *The Journal of clinical investigation*. – 1992. – Vol. 89. – №. 2. – P. 465-473.

75. Erne P., Schoenenberger A.W., Burckhardt D. et al. Effects of percutaneous coronary interventions in silent ischemia after myocardial infarction: the

SWISSI II randomized controlled trial // *Jama*. – 2007. – Vol. 297. – №. 18. – P. 1985-1991.

76. Farkouh M.E., Domanski M., Dangas G.D. et al. Long-term survival following multivessel revascularization in patients with diabetes: the FREEDOM follow-on study // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2019. – Vol. 73. – №. 6. – P. 629-638.

77. Fearon W.F., Nishi T., De Bruyne B. et al. Clinical outcomes and cost-effectiveness of fractional flow reserve-guided percutaneous coronary intervention in patients with stable coronary artery disease: three-year follow-up of the FAME 2 trial (fractional flow reserve versus angiography for multivessel evaluation) // *Circulation*. – 2018. – Vol. 137. – №. 5. – P. 480-487.

78. Ferrara N., Alitalo K. Clinical applications of angiogenic growth factors and their inhibitors // *Nature medicine*. – 1999. – Vol. 5. – №. 12. – P. 1359-1364.

79. Ferreira-Piña B., Ramirez Castaneda S., Prado Villegas G. et al. Surgical treatment of an innominate artery aneurysm: case report of incidental finding during myocardial revascularization // *Cirugia y Cirujanos*. – 2009. – Vol. 77. – №. 1. – P. 57-60.

80. Fieschi D. Criteri anatomico-fisiologici per intervento chirurgico lieve in malati di infarto and cuore e di angina // *Arch Ital Chir*. – 1942. – Vol. 63. – P. 305-10.

81. Fischer M. Distinct heritable patterns of angiographic coronary artery disease in families with myocardial infarction // *Circulation*. – 2005. – Vol. 111. – №. 7. – P. 855-862.

82. Folkman J., Haudenschild C. Angiogenesis in vitro // *Nature*. – 1980. – Vol. 288. – №. 5791. – P. 551-556.

83. Folkman J., Klagsbrun M. Angiogenic factors // *Science*. – 1987. – Vol. 235. – №. 4787. – P. 442-447.

84. Fukumura D., Ushiyama A., Duda D.G. et al. Paracrine regulation of angiogenesis and adipocyte differentiation during in vivo adipogenesis // *Circulation research*. – 2003. – Vol. 93. – №. 9. – P. e88-e97.

85. Gaudino M. Mechanisms, consequences, and prevention of coronary graft failure // *Circulation*. – 2017. – Vol. 136. – №. 18. – P. 1749-1764.
86. Goldsmith H.S., Griffith A.L., Catsimpoolas N. Increased vascular perfusion after administration of an omental lipid fraction // *Surgery, gynecology & obstetrics*. – 1986. – Vol. 162. – №. 6. – P. 579-583.
87. Goldsmith H.S., Griffith A.L., Kupferman A. et al. Lipid angiogenic factor from omentum // *Jama*. – 1984. – Vol. 252. – №. 15. – P. 2034-2036.
88. Göthert J.R., Gustin S.E., van Eekelen J.A. et al. Genetically tagging endothelial cells in vivo: bone marrow-derived cells do not contribute to tumor endothelium // *Blood*. – 2004. – Vol. 104. – №. 6. – P. 1769-1777.
89. Harada K., Friedman M., Lopez J.J. et al. Vascular endothelial growth factor administration in chronic myocardial ischemia // *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*. – 1996. – Vol. 270. – №. 5. – P. H1791-H1802.
90. Harold J.G., Bass T.A., Bashore T.M. et al. ACCF/AHA/SCAI 2013 update of the clinical competence statement on coronary artery interventional procedures: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association/American College of Physicians Task Force on Clinical Competence and Training (writing committee to revise the 2007 clinical competence statement on cardiac interventional procedures) // *Circulation*. – 2013. – Vol. 128. – №. 4. – P. 436-472.
91. Head S.J. Coronary artery bypass grafting: part 1—the evolution over the first 50 years // *European heart journal*. – 2013. – Vol. 34. – №. 37. – P. 2862-2872.
92. Hochman J.S., Reynolds H.R., Bangalore S. et al. Baseline characteristics and risk profiles of participants in the ISCHEMIA randomized clinical trial // *JAMA cardiology*. – 2019. – Vol. 4. – №. 3. – P. 273-286.
93. Hudson C.L., Moritz A.R., Wearn J.T. The extracardiac anastomoses of the coronary arteries // *The Journal of Experimental Medicine*. – 1932. – Vol. 56. – №. 6. – P. 919-925.

94. Hueb W., Lopes N., Gersh B.J. et al. Ten-year follow-up survival of the Medicine, Angioplasty, or Surgery Study (MASS II) A randomized controlled clinical trial of 3 therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease // *Circulation*. – 2010. – Vol. 122. – №. 10. – P. 949-957.
95. Hughes G.C., Biswas S.S., Yin B. et al. A comparison of mechanical and laser transmyocardial revascularization for induction of angiogenesis and arteriogenesis in chronically ischemic myocardium // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2002. – Vol. 39. – №. 7. – P. 1220-1228.
96. Ii M., Horii M., Yokoyama A. et al. Synergistic effect of adipose-derived stem cell therapy and bone marrow progenitor recruitment in ischemic heart // *Laboratory Investigation*. – 2011. – Vol. 91. – №. 4. – P. 539-552.
97. Ingram D.A., Mead L.E., Tanaka H. et al. Identification of a novel hierarchy of endothelial progenitor cells utilizing human peripheral and umbilical cord blood // *Blood* 104. – 2004. – P. 2752–2760.
98. Iwasaki H., Kawamoto A., Ishikawa M. et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction // *Circulation*. – 2006. – Vol. 113. – №. 10. – P. 1311-1325.
99. Kalavrouziotis D., Buth K.J., Vyas T. et al. Preoperative atrial fibrillation decreases event-free survival following cardiac surgery // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 36. – №. 2. – P. 293-299.
100. Korpisalo P., Karvinen H., Rissanen T.T. et al. Vascular endothelial growth factor-A and platelet-derived growth factor-B combination gene therapy prolongs angiogenic effects via recruitment of interstitial mononuclear cells and paracrine effects rather than improved pericyte coverage of angiogenic vessels // *Circulation research*. – 2008. – Vol. 103. – №. 10. – P. 1092-1099.
101. Krämer S.C., Görlich J., Beyer M. et al. CT and arteriography in the evaluation of indirect myocardial revascularization with a free-muscle transplant: initial experience // *Radiology*. – 2000. – Vol. 216. – №. 1. – P. 123-127.

102. Krause D.S., Theise N.D., Collector M.I. et al. Multi-organ, multi-lineage engraftment by a single bone marrow-derived stem cell // *Cell*. – 2001. – Vol. 105. – №. 3. – P. 369-377.
103. Langer L. Die foramina Thebesii im herzen des menschen // *Sitzg Ber Kaiser Akad d Wissensch.* – 1880. – Vol. 81. – P. 25-39.
104. Laham R.J., Rezaee M., Post M. et al. Intrapericardial delivery of fibroblast growth factor-2 induces neovascularization in a porcine model of chronic myocardial ischemia // *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. – 2000. – Vol. 292. – №. 2. – P. 795-802.
105. Lähteenvuo J.E. Vascular endothelial growth factor-B induces myocardium-specific angiogenesis and arteriogenesis via vascular endothelial growth factor receptor-1–and neuropilin receptor-1–dependent mechanisms // *Circulation*. – 2009. – Vol. 119. – №. 6. – P. 845-856.
106. Lazarous D.F., Scheinowitz M., Shou M. et al. Comparative effects of basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor on coronary collateral development and the arterial response to injury // *Circulation*. – 1996. – Vol. 94. – №. 5. – P. 1074-1082.
107. Lazarous D.F., Shou M., Stiber J.A. et al. Pharmacodynamics of basic fibroblast growth factor: route of administration determines myocardial and systemic distribution // *Cardiovascular research*. – 1997. – Vol. 36. – №. 1. – P. 78-85.
108. Lezius A. Die kunstliche Blutversorgung des Herzmuskels // *Arch Klin Chir.* – 1937. – Vol. 189. – P. 342-346.
109. Losordo D.W., Dimmeler S. Therapeutic angiogenesis and vasculogenesis for ischemic disease: part I: angiogenic cytokines // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – №. 21. – P. 2487-2491.
110. Lu F. Improvement of the survival of human autologous fat transplantation by using VEGF-transfected adipose-derived stem cells // *Plastic and reconstructive surgery*. – 2009. – Vol. 124. – №. 5. – P. 1437-1446..
111. McAuslan B.R., Reilly W.G., Hannan G.N. et al. Angiogenic factors and their assay: activity of formyl methionyl leucyl phenylalanine, adenosine diphosphate,

heparin, copper, and bovine endothelium stimulating factor // *Microvascular research*. – 1983. – Vol. 26. – №. 3. – P. 323-338.

112. McCluer R.H., Evans J.E., Williams M. et al. Characterization of feline omentum lipids // *Lipids*. – 1987. – Vol. 22. – №. 4. – P. 229-235.

113. McNeil M. The impact of diffuseness of coronary artery disease on the outcomes of patients undergoing primary and reoperative coronary artery bypass grafting // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2007. – Vol. 31. – №. 5. – P. 827-833.

114. Meier P. et al. The impact of the coronary collateral circulation on mortality: a meta-analysis // *European heart journal*. – 2012. – Vol. 33. – №. 5. – P. 614-621.

115. Miranville A., Hemingway H., Lansky A.J. et al. Improvement of postnatal neovascularization by human adipose tissue-derived stem cells // *Circulation*. – 2004. – Vol. 110. – №. 3. – P. 349-355.

116. Montalescot G., Aikawa T. Effects of coronary revascularization on global coronary flow reserve in stable coronary artery disease // *Cardiovascular research*. – 2019. – Vol. 115. – №. 1. – P. 119-129.

117. Mueller R.L., Rosengart T.K., Isom O.W. The history of surgery for ischemic heart disease // *The Annals of thoracic surgery*. – 1997. – Vol. 63. – №. 3. – P. 869-878.

118. Nishigawa K., Fukui T., Yamazaki M. et al. Ten-year experience of coronary endarterectomy for the diffusely diseased left anterior descending artery // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 103. – №. 3. – P. 710-716.

119. Nottebaert M., Lane J.M., Juhn A. et al. Omental angiogenic lipid fraction and bone repair. An experimental study in the rat // *Journal of orthopaedic research*. – 1989. – Vol. 7. – №. 2. – P. 157-169..

120. O'Shaughnessy L. The Carey Coombs Memorial Lecture on the pathology and surgical treatment of cardiac ischaemia // *Bristol Medico-chirurgical Journal* (1883). – 1937. – Vol. 54. – №. 204. – P. 109.

121. O'Shaughnessy L. Surgical treatment of cardiac ischmæmia // *The Lancet*. – 1937. – Vol. 229. – №. 5917. – P. 185-194.
122. O'Shaughnessy L., Slomie D., Watson F. Surgical revascularization of the heart; experimental basis // *Lancet*. – 1939. – Vol.1. – P. 617-621.
123. Oyama O., Sugimoto N., Qi X. et al. The lysophospholipid mediator sphingosine-1-phosphate promotes angiogenesis in vivo in ischaemic hindlimbs of mice // *Cardiovascular research*. – 2008. – Vol. 78. – №. 2. – P. 301-307.
124. Pearlman J.D., Hibberd M.G., Chuang M.L. et al. Magnetic resonance mapping demonstrates benefits of VEGF-induced myocardial angiogenesis // *Nature medicine*. – 1995. – Vol. 1. – №. 10. – P. 1085-1089.
125. Pepper A.R., Gala-Lopez B., Pawlick R. et al. A prevascularized subcutaneous device-less site for islet and cellular transplantation // *Nature biotechnology*. – 2015. – Vol. 33. – №. 5. – P. 518-523.
126. Pepper M.S., Ferrara N., Orci L. et al. Potent synergism between vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in the induction of angiogenesis in vitro // *Biochemical and biophysical research communications*. – 1992. – Vol. 189. – №. 2. – P. 824-831.
127. Picichè M., Kingma J.G., Fadel E. et al. Enhancement of noncoronary collateral circulation: the hypothesis of an alternative treatment for ischemic heart disease // *Medical hypotheses*. – 2010. – T. 74. – №. 1. – P. 21-23.
128. Picichè M., Kingma J.G., Voisine P. et al. Angiogenesis and surgical or endovascular enhancement of noncoronary collateral circulation: a new research field // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2010. – Vol. 139. – №. 6. – P. 1675-1676.
129. Picichè M., Kingma J.J., Fadel E. et al. Enhancement of non-coronary collateral blood flow from the internal thoracic arteries: the theoretical and practical basis of an alternative method of myocardial blood supply // *The Journal of cardiovascular surgery*. – 2011. – Vol. 52. – №. 1. – P. 127-131.

130. Planat-Benard V., Silvestre J.S., Cousin B. et al. Plasticity of human adipose lineage cells toward endothelial cells: physiological and therapeutic perspectives // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109. – №. 5. – P. 656-663.
131. Rajkumar C.A. A placebo-controlled trial of percutaneous coronary intervention for stable angina // *New England Journal of Medicine*. – 2023. – Vol. 389. – №. 25. – P. 2319-2330.
132. Roberts A.B., Sporn M.B., Assoian R.K. et al. Transforming growth factor type beta: rapid induction of fibrosis and angiogenesis in vivo and stimulation of collagen formation in vitro // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. – 1986. – Vol. 83. – №. 12. – P. 4167-4171.
133. Rubin P.A., Popham J.K., Bilyk J.R. et al. Comparison of fibrovascular ingrowth into hydroxyapatite and porous polyethylene orbital implants // *Ophthalmic Plastic & Reconstructive Surgery*. – 1994. – Vol. 10. – №. 2. – P. 96-103.
134. Sakakibara Y., Tambara K., Sakaguchi G. et al. Toward surgical angiogenesis using slow-released basic fibroblast growth factor // *European journal of cardio-thoracic surgery*. – 2003. – Vol. 24. – №. 1. – P. 105-112.
135. Sato K., Laham R.J., Pearlman J.D. et al. Efficacy of intracoronary versus intravenous FGF-2 in a pig model of chronic myocardial ischemia // *The Annals of thoracic surgery*. – 2000. – Vol. 70. – №. 6. – P. 2113-2118.
136. Schaper J., König R., Franz D. et al. The endothelial surface of growing coronary collateral arteries. Intimal margination and diapedesis of monocytes: a combined SEM and TEM study // *Virchows Archiv A*. – 1976. – Vol. 370. – P. 193-205.
137. Schaper W. Collateral circulation: past and present // *Basic research in cardiology*. – 2009. – Vol. 104. – P. 5-21.
138. Schildt P., Stanton E., Beck C.S. Communications between the coronary arteries produced by the application of inflammatory agents to the surface of the heart // *Annals of surgery*. – 1943. – Vol. 118. – №. 1. – P. 34.

139. Schlaudraff K., Schumacher B., von Specht B.U. et al. Coronary vascular structures by angiogenetic growth factors // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1993. – T. 7. – №. 12. – C. 637-643.
140. Semenza G.L. Regulation of mammalian O₂ homeostasis by hypoxia-inducible factor 1 // *Annual review of cell and developmental biology*. – 1999. – Vol. 15. – №. 1. – P. 551-578.
141. Sen P.K., Udhwadia T.E., Kinare S.G. et al. Transmyocardial Acupuncture A new approach to myocardial revascularization // *Indian Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 11. – P. 44-48.
142. Serruys P.W., Morice M.C., Kappetein A.P. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease // *New England journal of medicine*. – 2009. – Vol. 360. – №. 10. – P. 961-972.
143. Shapira O.M., Akopian G., Hussain A. et al. Improved clinical outcomes in patients undergoing coronary artery bypass grafting with coronary endarterectomy // *The Annals of thoracic surgery*. – 1999. – Vol. 68. – №. 6. – P. 2273-2278.
144. Shiono Y. Impact of functional focal versus diffuse coronary artery disease on bypass graft patency // *International journal of cardiology*. – 2016. – Vol. 222. – P. 16-21.
145. Simons M., Ware J.A. Therapeutic angiogenesis in cardiovascular disease // *Nature reviews Drug discovery*. – 2003. – Vol. 2. – №. 11. – P. 863-872.
146. Solodky A., Behar S., Boyko V. et al. The outcome of coronary artery bypass grafting surgery among patients hospitalized with acute coronary syndrome: the Euro Heart Survey of acute coronary syndrome experience // *Cardiology*. – 2004. – Vol. 103. – №. 1. – P. 44-47.
147. Stone G.W., Sabik J.F., Serruys P.W. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease // *New England Journal of Medicine*. – 2016. – Vol. 375. – №. 23. – P. 2223-2235.
148. Sunderkötter C., Goebeler M., Schulze-Osthoff K. et al. Macrophage-derived angiogenesis factors // *Pharmacology & therapeutics*. – 1991. – Vol. 51. – №. 2. – P. 195-216.

149. Thompson S.A., Plachta A. Experiences with cardiopericardiopexy in the treatment of coronary disease // *Journal of the American Medical Association*. – 1953. – Vol. 152. – №. 8. – P. 678-681.
150. Thompson S.A., Raisbeck M.J. Cardio-pericardiopexy; the surgical treatment of coronary arterial disease by the establishment of adhesive pericarditis // *Annals of Internal Medicine*. – 1942. – Vol. 16. – №. 3. – P. 495-520..
151. Thorel C. Pathologie der Kreislauforgane // *Ergebn. d. allg. Path. u. path. Anat.* – 1903. – Vol. 9. – C. 559.
152. Thuijs D.J. et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with three-vessel or left main coronary artery disease: 10-year follow-up of the multicentre randomised controlled SYNTAX trial // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 394. – №. 10206. – P. 1325-1334.
153. Tomita S., Li R-K, Weisel R.D. et al. Improved heart function with myogenesis and angiogenesis after autologous porcine bone marrow stromal cell transplantation // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 2002. – Vol. 123. – №. 6. – P. 1132-1140.
154. Uchida Y., Yanagisawa-Miwa A., Nakamura F. et al. Angiogenic therapy of acute myocardial infarction by intrapericardial injection of basic fibroblast growth factor and heparin sulfate: an experimental study // *American heart journal*. – 1995. – Vol. 130. – №. 6. – P. 1182-1188.
155. Vineberg A. Treatment of coronary artery insufficiency by implantation of the internal mammary artery into the left ventricular myocardium // *Journal of Thoracic Surgery*. – 1952. – Vol. 23. – №. 1. – P. 42-54.
156. Waltenberger J., Kranz A., Beyer M. Neovascularization in the human heart is associated with expression of VEGF-A and its receptors Flt-1 (VEGFR-1) and KDR (VEGFR-2). Results from cardiomyopexy in ischemic cardiomyopathy // *Angiogenesis*. – 1999. – Vol. 3. – P. 345-351.
157. Weiss A.J., Elixhauser A. Trends in operating room procedures in US hospitals, 2001–2011. – 2014.

158. Westaby S. Surgery for coronary artery disease // *Isis Medical Media*. – 1997. – P. 190.
159. Williams B., Menon M., Satran D., et al. Patients with coronary artery disease not amenable to traditional revascularization: prevalence and 3-year mortality // *Catheterization and Cardiovascular Interventions*. – 2010. – Vol. 75. – №. 6. – P. 886-891.
160. Wang J., Gu C., Yu W. et al. Short-and long-term patient outcomes from combined coronary endarterectomy and coronary artery bypass grafting: a meta-analysis of 63,730 patients (PRISMA) // *Medicine*. – 2015. – Vol. 94. – №. 41. – P. e1781.
161. Yanagisawa-Miwa A., Uchida Y., Nakamura F. et al. Salvage of infarcted myocardium by angiogenic action of basic fibroblast growth factor // *Science*. – 1992. – Vol. 257. – №. 5075. – P. 1401-1403.
162. Yau T.M., Fung K., Weisel R.D. et al. Enhanced myocardial angiogenesis by gene transfer with transplanted cells // *Circulation*. – 2001. – Vol. 104. – №. suppl_1. – P. I-218-I-222.
163. Zhao D.X., Zhu M., Mizuno H. et al. Routine intraoperative completion angiography after coronary artery bypass grafting and 1-stop hybrid revascularization: results from a fully integrated hybrid catheterization laboratory/operating room // *Journal of the American College of Cardiology*. – 2009. – Vol. 53. – №. 3. – P. 232-241.